

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



# **Mecanismos das doenças da mucosa oral de causa autoimune**

Joana Filipa Pereira Taborda

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2014

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



# **Mecanismos das doenças da mucosa oral de causa autoimune**

Joana Filipa Pereira Taborda

Dissertação Orientada

Pelo Professor Doutor Daniel de Sousa

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2014

***“A dúvida é o princípio da sabedoria”***

*Aristóteles*

# Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo/Palavras-chave.....	ii
Abstract/Keywords.....	iii
Abreviaturas e acrónimos.....	iv
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	2
3. Materiais e Métodos.....	2
4. Resultados	
4.1 Autoimunidade.....	3
4.2 Doença Autoimune.....	3
4.2.1 Mecanismos comuns.....	5
4.3 Doenças Autoimunes da Mucosa Oral	
4.3.1 Líquen Plano.....	6
4.3.2 Lúpus Eritematoso Sistémico.....	10
4.3.3 Pênfigo.....	14
4.3.4 Penfigóide das Membranas Mucosas.....	19
4.3.5 Doença do Enxerto <i>versus</i> Hospedeiro.....	21
4.3.6 Eritema multiforme.....	24
5. Discussão dos resultados.....	26
6. Conclusões.....	29
Referências Bibliográficas.....	i
Anexos.....	viii

## Índice de imagens

Figura 1 - LPO na mucosa jugal.....	9
Figura 2 - LPO na língua.....	10
Figura 3 - Lesões intraorais de Pênfigo.....	17
Figura 4 - Lesões intraorais de PMM.....	19

## Índice de anexos

Anexo 1 - Possíveis fatores causais/exacerbadores no LPO.....	viii
Anexo 2 - Aspectos histológicos do LPO.....	viii
Anexo 3 - Determinantes genéticos na patogénese do LES.....	ix
Anexo 4 - Critérios para o diagnóstico de LES.....	x
Anexo 5 - Esquema da imunopatogénese do PV.....	xi
Anexo 6 - Esquema da desregulação imune no PV.....	xi
Anexo 7 - Imagem histopatológica e de Imunofluorescência Direta no PV.....	xii
Anexo 8 - Esquema da estrutura de um hemidesmosoma.....	xii
Anexo 9 - Antígenos identificados no PMM.....	xiii
Anexo 10 - Órgãos envolvidos na DEVH crónica.....	xiii
Anexo 11 - Possíveis fatores causais associados ao EM.....	xiv

## Agradecimentos

*À minha família que sempre me apoiou nos momentos mais difíceis e de desânimo e me fez acreditar que com trabalho e empenho tudo se alcança e que desistir não é opção.*

*À minha irmã em especial por ser a luz e o sorriso que sempre me alegram e iluminam os dias mais cinzentos.*

*Às amigas com quem partilhei as minhas experiências pessoais e académicas ao longo destes anos e que me apoiaram sempre com uma palavra de conforto e compreensão.*

*A ti por partilhares comigo os bons e os maus momentos.*

*E especialmente ao Professor Doutor Daniel de Sousa que desde início se disponibilizou para me acompanhar neste trabalho e que sempre primou pelo rigor e pela exigência.*

## Resumo

As doenças autoimunes (DAI) são um grupo de doenças que afeta milhares de pessoas em todo o mundo. Estas têm habitualmente um curso crónico o que as pode tornar uma fonte de mortalidade/morbilidade se não for providenciado o tratamento adequado. O nosso conhecimento sobre o desenvolvimento das DAI tem evoluído bastante nos últimos anos, mas os mecanismos responsáveis pela sua indução e progressão permanecem pouco esclarecidos.

São várias as DAI que podem manifestar-se na mucosa oral, das quais se destacam o Líquen Plano, Lúpus, Pênfigo, Penfigóide, Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro e Eritema Multiforme por serem das mais prevalentes. Todas têm uma etiologia multifatorial e resultam de uma desregulação da resposta imune mediada primariamente pelos linfócitos T que tem como alvo antígenos (Ag) presentes nos queratinócitos da mucosa oral. O reconhecimento desses Ag desencadeia depois uma cascata inflamatória que vai culminar em dano tecidual. As manifestações orais são muito variáveis de acordo com os componentes do epitélio oral que são o alvo das células imunes em cada uma das doenças. Estas podem muitas vezes ser o primeiro ou mesmo o único sinal da doença. O Médico Dentista pode assim ter um papel decisivo no diagnóstico precoce e correto acompanhamento destes pacientes.

Apesar dos inúmeros avanços alcançados nos últimos anos, o nosso conhecimento sobre as DAI continua ainda a ter algumas lacunas. Muitos dos dados disponíveis são apenas elementos teóricos, não esclarecidos ou discordantes. É assim crucial continuar a investigação para que seja possível desenvolver no futuro melhores terapêuticas que possibilitem a remissão da doença e uma melhor qualidade de vida para estes doentes.

## Palavras-chave:

- Autoimunidade
- Doenças autoimunes
- Mecanismos
- Mucosa oral

## **Abstract**

Autoimmune diseases (AID) are a group of diseases that affect thousands of people worldwide. These usually have a chronic course what can become a source of mortality/morbidity if proper treatment is not provided. Our knowledge on the development of AID has evolved greatly in recent years, but the mechanisms responsible for their induction and progression remain poorly understood.

Several AID can manifest in the oral mucosa, including especially Lichen Planus, Lupus, Pemphigus, Pemphigoid, Graft versus Host Disease and Erythema Multiforme for being the most prevalent. All of them have a multifactorial etiology and result from a dysregulation of the immune response mediated primarily by T lymphocytes which have as target antigens (Ag) present in the keratinocytes of the oral mucosa. The recognition of these Ag triggers an inflammatory cascade that will culminate in tissue damage. Oral manifestations are variable according to the components of the oral epithelium that are the target of immune cells in each of the diseases. These can often be the first or even the only sign of the disease. Therefore the Dentist may have a decisive role in these patients' early diagnosis and appropriate referral.

Despite the many advances made in recent years, our knowledge of the AID remains limited. Most of the available data is theoretical, unclear or discordant. It is thus crucial to continue with the research that might allow in the future to develop better therapeutics enabling the disease remission and consequently a better quality of life for these patients.

## **Keywords:**

- Autoimmunity
- Autoimmune diseases
- Mechanisms
- Oral mucosa



## Abreviaturas e acrónimos

**AC** – Anticorpos

**Ag** - Antígenos

**APC** – Célula Apresentadora de Antígeno

**CS** – Corticosteróides

**DAI** – Doença(s) Autoimune(s)

**DEVH** - Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro

**Dsg** – Desmogleína

**EBV** – Vírus Epstein-Barr

**EM** – Eritema Multiforme

**HCV** – Vírus Hepatite C

**HLA** – Antígeno dos Linfócitos Humanos

**IFD** – Imunofluorescência direta

**IFI**- Imunofluorescência indireta

**IL** – Interleucina

**INF** – Interferão

**IP3** – Inositol 1,4,5-trifosfato

**IVIg** - Imunoglobulinas intravenosas

**LB** – Linfócitos B

**LES** – Lúpus Eritematoso Sistémico

**LP** – Líquen Plano

**LPO** – Líquen Plano Oral

**LT** – Linfócitos T

**MB** –Membrana Basal

**MHC** – Complexo Major de Histocompatibilidade

**MMP** – Metaloproteinase da Matriz

**NK** – Linfócitos *natural killer*

**PMM** - Penfigóide das Membranas Mucosas

**PMN** – Polimorfonucleares

**PV** – Pênfigo Vulgar

**RANTES** – *Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*

**STAT** – Sinais Transdutores e Ativadores da Transcrição

**TC** – Tecido Conjuntivo

**TGF** – Fator de crescimento transformante

**Th** – Linfócitos T *helper*

**TNF** –Fator de necrose tumoral

**Treg** – Linfócitos T reguladores

**Ts** – Linfócitos T citotóxicos

**VHS** – Vírus Herpes Simplex

# 1. Introdução

As doenças autoimunes (DAI) resultam da incapacidade do organismo de manter a tolerância às moléculas *self* (Fairweather, 2007; Bolon, 2012). Dezenas de DAI, envolvendo um ou vários sistemas de órgãos, afetam mais de 3% da população mundial, sendo que cerca de 75% são mulheres. No entanto, certas DAI são mais frequentes em homens, especialmente várias doenças renais autoimunes. O padrão das DAI difere também com a idade, por exemplo, a diabetes mellitus tipo 1 e lúpus eritematoso sistémico afetam mais frequentemente jovens, enquanto a esclerodermia e o pênfigo vulgar são mais comuns em indivíduos mais velhos (Bolon, 2012; Vadasz *et al.*, 2013). São a terceira categoria mais comum de doenças nos países industrializados, a seguir às doenças cardiovasculares e ao cancro (Fairweather, 2007; Sfriso *et al.*, 2010), e a sua prevalência parece estar a aumentar cada vez mais nestes países por razões não totalmente compreendidas. Influências ambientais, o excesso de medicação, o *stress* e melhores terapias anti-infecciosas e vacinas têm sido sugeridos como possíveis causas (Bolon, 2012).

A maioria das DAI tem natureza crónica requerendo cuidados a vida inteira (Fairweather, 2007). Os pacientes podem ainda ter várias DAI em simultâneo. Os fatores predisponentes incluem herança genética, estado hormonal, patogénios e exposição a xenobióticos, entre outros.

Os novos agentes anti-DAI são baseados no conhecimento crescente da patogénese deste grupo de doenças e, geralmente, tentam reverter a disfunção dos linfócitos, eliminar a sinalização pró-inflamatória ou restaurar a autotolerância (Bolon, 2012). É ainda necessário compreender de forma mais aprofundada os mecanismos que levam à desregulação da resposta imune para que seja possível desenvolver melhores terapias para tratar e mesmo prevenir estas doenças (Fairweather, 2007; Llanos *et al.*, 2011).

As doenças imunologicamente mediadas que afetam a cavidade oral caracterizam-se assim por resultarem de uma inadequada ativação do sistema imune. Estas manifestam-se muitas vezes na forma de doenças mucocutâneas, das quais podemos destacar o Líquen Plano, o Lúpus, o Pênfigo, o Penfigóide, a Doença do Enxerto *versus* hospedeiro e o Eritema Multiforme, por serem as que mais

frequentemente envolvem a cavidade oral. As doenças mucocutâneas de origem imunológica apresentam manifestações orais diversas como descamação epitelial, eritema, formação de bolhas, seguidas de ulceração, entre outras. Cada uma delas caracteriza-se pela produção de perfis específicos de autoAC que depois se refletem em características macro e microscopicamente distintas (Gonçalves *et al.*, 2009; Chi *et al.*, 2010; Carvalho *et al.*, 2011). Essas características serão abordadas em detalhe posteriormente neste trabalho.

## **2. Objetivos**

- a. Conhecer os principais mecanismos associados à autoimunidade;
- b. Compreender como se desenvolve uma doença autoimune;
- c. Avaliar quais as doenças de causa autoimune que podem afetar a mucosa oral;
- d. Esclarecer a etiopatogênese das mais frequentes doenças da mucosa oral imunologicamente mediadas;
- e. Clarificar as principais características, meios de diagnóstico e tratamento das doenças autoimunes da mucosa oral;
- f. Demonstrar a relevância clínica do reconhecimento destas doenças no âmbito da Medicina Dentária.

## **3. Materiais e Métodos**

Foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados PubMed/Medline e Cochrane com as palavras-chave “Autoimmunity AND oral diseases”, em artigos de Literatura de Língua Inglesa e Portuguesa publicados nos últimos 10 anos. Foram avaliados os resumos dos artigos obtidos e selecionados os artigos mais relevantes para o tema, bem como os relacionados com estes.

## 4. Resultados

### 4.1 Autoimunidade

Durante a maturação do sistema imune, as células imunitárias que reagem contra moléculas *self* são eliminadas fornecendo um sistema imunológico tolerante, incapaz de reagir a moléculas endógenas (Fairweather, 2007; Jäger e Kuchroo, 2010; Bolon, 2012). Pensava-se que a autoimunidade seria uma resposta aberrante, mas recentemente os investigadores perceberam que esta é um fenómeno natural e que autoAC e células autorreativas podem ser encontradas em indivíduos saudáveis (Fairweather, 2007).

O nosso conhecimento sobre o funcionamento do sistema imunológico e o desenvolvimento das DAI têm evoluído bastante nos últimos anos, contudo os mecanismos responsáveis pela sua indução e progressão permanecem pouco esclarecidos. A causa primária para qualquer DAI é a perda da autotolerância devido a falhas nos processos centrais e/ou periféricos. Alguns mecanismos comuns para a perda da tolerância envolvem a eliminação reduzida ou ativação excessiva de linfócitos T *helper* (Th) CD4+ autorreativos, defeitos na imunomodulação pelos linfócitos T reguladores (Treg) e linfócitos T citotóxicos (Ts) CD8+, desregulação das vias de sinalização, estrutura semelhante entre Ag (antígenos) *self* e *non-self* ou a expressão de novos epítomos em proteínas *self* modificadas por xenobióticos (Llanos *et al.*, 2011; Bolon, 2012). Porém, a mera presença de elementos autorreativos não deve ser interpretada como conclusiva de que uma DAI foi iniciada, pois esta não surge clinicamente a menos que algum outro evento precipite e sustente o dano tecidual (Lourenço e Cava, 2011).

### 4.2 Doença Autoimune

Em geral, a autotolerância é mediada principalmente por constituintes da imunidade adquirida (linfócitos B e T). No entanto, certos elementos da imunidade inata também participam na patogénese das DAI (Fairweather, 2007; Bolon, 2012; Pollard e Kono, 2013). As células dendríticas, por exemplo, podem ativar LT autorreativos, assim como as NK também podem suprimir ou exacerbar a autoimunidade dependendo dos fatores envolvidos (Llanos *et al.*, 2011; Bolon, 2012).

O paradigma atual é que tanto as DAI espontâneas como as induzidas são iniciadas e perpetuadas principalmente pelos linfócitos T. As contribuições mais notáveis para promover DAI parecem vir da classe Th1, que aumenta a atividade das células imunitárias; da classe Th2, a qual estimula a resposta humoral; e da classe Th17, que secreta fatores que recrutam e estimulam os neutrófilos. Regra geral, as DAI órgão-específicas são levadas a cabo por processos mediados por células; por outro lado, as multissistêmicas, tipicamente, incluem uma resposta humoral vigorosa com níveis elevados de citocinas Th2, produção extensa de AC e deposição de imunocomplexos.

Os desequilíbrios ao nível das citocinas são um fator bastante conhecido para a indução e progressão da DAI. O que se pensa atualmente é que uma DAI se desenvolve quando o equilíbrio normal entre os sinais pro e anti- inflamatórios é quebrado, levando a um excesso crónico local de estímulos pro-inflamatórios. É comum verificar o aumento da produção das citocinas TNF e IL-1 $\beta$ . Terapêuticas recentes que bloqueiam o TNF têm produzido efeitos notáveis na redução da gravidade das DAI. Porém, a experiência tem mostrado que é difícil parar uma resposta autoimune já em curso, sendo necessária uma intervenção precoce, logo nas primeiras fases de reconhecimento do antígeno (Fairweather, 2007).

A presença de autoAC é uma característica comum das DAI e um fator importante no diagnóstico e classificação da doença. Devido à natureza crónica da maioria das DAI, os autoAC aparecem muito antes dos sintomas clínicos, proporcionando um bom marcador preditivo do potencial para desenvolver a doença (Fairweather, 2007; Giltiay *et al.*, 2012). Os autoAC podem induzir dano se se ligarem aos tecidos do hospedeiro, ativando a cascata do complemento e induzindo a lise e/ou a remoção de elementos *self* pelas células fagocitárias, ou podem interagir com recetores da superfície celular alterando a sua função (Fairweather, 2007; Jäger e Kuchroo, 2010).

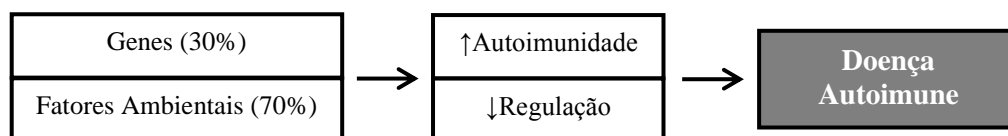
Várias vias inibitórias mantêm a resposta imune sob controlo incluindo os recetores inibidores CTLA-4 e Tim-3, citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e TGF- $\beta$  e células especializadas, como as células Treg (Fairweather, 2007; Klinker e Lundy, 2012). As células Treg desempenham um papel crítico na prevenção da autoimunidade e a sua falha parece contribuir para o surgimento das DAI. Sabemos hoje que estas células têm a capacidade de suprimir células T autorreativas por mecanismos ainda não completamente esclarecidos que envolvem contacto celular direto e secreção

de citocinas inibitórias. A sua impressionante capacidade supressora estende-se não só aos LT CD4+, mas também aos LT CD8+, LB, APCs (células apresentadoras de antígenos) e NK (Cvetanovich e Hafler, 2010). O potencial terapêutico das células Treg é objeto de intensas investigações, uma vez que estas, induzidas *in vivo* ou transferidas de sistemas *in vitro*, podem providenciar um meio de controlar as células T efetoras autorreativas. Contudo, estudos recentes levantam a questão de as Tregs poderem ser demasiado plásticas para serem desenvolvidas como terapia, podendo não só perder as suas funções supressoras, como também tornar-se células T efetoras, uma possibilidade que necessita de ser cuidadosamente considerada se as Treg forem usadas como terapia nas DAI (Corthay, 2009; Cvetanovich e Hafler, 2010; Jäger e Kuchroo, 2010; Lourenço e Cava, 2011).

#### 4.2.1 Mecanismos comuns

Uma característica comum das DAI é o facto de se agrupar nas famílias e nos indivíduos. Contudo, embora os genes sejam importantes na determinação da probabilidade de desenvolver autoimunidade, na maioria dos casos, agentes ambientais são também necessários para que a doença se desenvolva (Fairweather, 2007; Sfriso *et al.*, 2010; Bolon, 2012; Voight e Cotsapas, 2012; Cárdenas-Roldán *et al.*, 2013).

Pensa-se que a maioria das DAI é poligénica. O antígeno dos linfócitos humanos, ou haplotipo HLA, é o melhor preditor disponível do risco de desenvolver uma DAI (Fairweather, 2007; Bolon, 2012; Voight e Cotsapas, 2012; Cárdenas-Roldán *et al.*, 2013). Todavia, a hereditariedade representa apenas cerca de um terço do risco de desenvolver doença, quando não hereditária, enquanto os fatores ambientais representam os restantes 70% (Fairweather, 2007; Sfriso *et al.*, 2010; Bolon, 2012). Fatores ambientais externos, tais como as hormonas, a dieta, medicamentos, toxinas e/ou infeções são importantes para determinar se um indivíduo desenvolverá ou não a doença (Fairweather, 2007; Voight e Cotsapas, 2012).



As hormonas podem amplificar ou inibir a resposta imunitária. As mulheres produzem geralmente respostas de AC mais elevadas, enquanto os homens desenvolvem inflamações mais graves. A incidência das DAI pode ainda ser alterada

pela exposição a diferentes xenobióticos. Quimioterápicos, corticosteróides (CS), hidrocarbonetos policíclicos e poli-halogenados são alguns dos agentes que têm sido implicados. Alguns mecanismos propostos para explicar a gênese das DAI toxicoinduzidas incluem modificações na transcrição e na expressão de genes ou a formação de neoAg (Fairweather, 2007; Bolon, 2012). As infecções bacterianas e virais foram dos primeiros agentes a serem associadas às DAI. Vários mecanismos foram referidos para explicar como os micro-organismos podem iniciar a autorreatividade, entre eles a promoção não específica de um ambiente pro-inflamatório generalizado, o mimetismo molecular (resposta imune a um micro-organismo resulta num ataque acidental a um péptido *self* estruturalmente homólogo), a ativação policlonal (certos micro-organismos estimulam os LT a libertar quantidades massivas de citocinas) ou a interferência com a expressão de alguns genes (Sfriso *et al.*, 2010; Bolon, 2012).

### **4.3 Doenças Autoimunes da Mucosa Oral**

#### **4.3.1 Líquen Plano**

O Líquen Plano (LP) é uma doença mucocutânea crónica inflamatória que afeta 0.5-2% da população e pode ocorrer na mucosa oral e na pele, entre outras (Ismail *et al.*, 2007). Surge por volta da quarta década de vida, afetando mais mulheres que homens num *ratio* de 4:1 (Lavanya *et al.*, 2011). Na maioria dos pacientes com Líquen Plano Oral (LPO), não existe LP cutâneo associado nem outras localizações afetadas (Boorghani *et al.*, 2010). Ao contrário do LP cutâneo, que é geralmente autolimitado, as lesões no LPO são crónicas, raramente sofrem remissão completa (2.5-17%) e podem ser uma fonte de morbilidade (Carrozzo e Thorpe, 2009; García-García *et al.*, 2012).

A etiologia é multifatorial e permanece desconhecida (Ismail *et al.*, 2007; Lavanya *et al.*, 2011; Srinivas *et al.*, 2011). O *stress* tem sido sugerido nalguns estudos como possível fator causal, mas se o *stress* é causa ou consequência, ainda não está esclarecido. Casos familiares de LPO foram também reportados e o papel de uma predisposição genética considerado (Srinivas *et al.*, 2011). Vários estudos têm ainda mostrado uma associação estatisticamente significativa entre a infeção pelo vírus da Hepatite C (HCV) e o LPO (Srinivas *et al.*, 2011; Usatine e Tinitigan, 2011; García-García *et al.*, 2012).



Uma desregulação da resposta imune está associada à patogénese do LPO. Dados recentes têm sugerido que o LPO é uma DAI mediada por células T em que LT CD8+ desencadeiam a apoptose das células basais do epitélio oral (Lukac *et al.*, 2006; Ismail *et al.*, 2007; Lavanya *et al.*, 2011; Srinivas *et al.*, 2011). A natureza dos Ag envolvidos permanece incerta, contudo vários fatores predisponentes têm sido implicados (Ismail *et al.*, 2007; García-García *et al.*, 2012). Numa minoria dos pacientes, fatores precipitantes foram identificados como materiais dentários, medicamentos, *stress* e agentes infecciosos (anexo1-tabela1) (Carrozzo e Thorpe, 2009).

As células da camada basal do epitélio são assim as células-alvo e o evento iniciante é o reconhecimento de um Ag pelas células APCs da mucosa (Ismail *et al.*, 2007). De seguida, os LT CD8+ migram para o epitélio para encontrarem o Ag e são ativados associando-se ao MHC I nos queratinócitos ou através da ativação pelos LT CD4+ (Ismail *et al.*, 2007; Lavanya *et al.*, 2011).

Existe um número aumentado de células Langerhans APC quer no epitélio quer no tecido conjuntivo (TC), sendo provável que estas iniciem a resposta imune local. A libertação de citocinas (ex. IL-12, INF- $\gamma$  e IL-2) por várias células leva à cronicidade da doença (Ismail *et al.*, 2007; Lavanya *et al.*, 2011). Agentes exógenos poderão também ativar mastócitos e células Langerhans APC. A desgranulação dos mastócitos e a ativação dos macrófagos liberta citocinas que induzem a expressão da molécula de adesão dos leucócitos endoteliais ELAM-1 e das moléculas de adesão intercelular ICAM (Ismail *et al.*, 2007; Paul e Shetty, 2013). Por sua vez, os linfócitos expressam recetores recíprocos para estas moléculas de adesão. Estes dados apoiam a hipótese de que uma migração dos linfócitos mediada por citocinas tem um importante papel na patogénese do LPO (Lavanya *et al.*, 2011).

Os LT CD8+ ativados iniciam depois o processo de apoptose que leva à morte dos queratinócitos. Embora o mecanismo preciso ainda não seja conhecido, mecanismos possíveis incluem: os LT secretam TNF $\alpha$  que se liga ao TNF $\alpha$ -R (recetor) na superfície dos queratinócitos; o CD95L (Fas ligando) liga-se ao CD95 (Fas) na superfície dos queratinócitos; os LT secretam granzina B que entra nos queratinócitos via perforina induzindo a criação de poros na membrana. Todos estes mecanismos pensa-se que ativem a cascata da caspase resultando na apoptose dos queratinócitos (Ismail *et al.*, 2007; Lavanya *et al.*, 2011; García-García *et al.*, 2012; Jahanshahi *et al.*, 2012).

A integridade da membrana basal é mantida pelos queratinócitos devido à sua secreção de colagénio tipo IV e laminina 5. Por sua vez, os queratinócitos requerem um sinal de sobrevivência proveniente das células da membrana basal para impedir a sua apoptose. Uma membrana basal não intacta não é capaz de enviar o sinal de sobrevivência, resultando um ciclo vicioso que se relaciona com a cronicidade da doença. A metaloproteinase da matriz 9 (MMP9), que cliva o colagénio tipo IV, está também aumentada, resultando ainda numa maior disrupção da membrana basal. A quimioquina RANTES tem também um importante papel no recrutamento dos linfócitos e mastócitos, tendo sido identificados vários recetores de superfície para esta molécula no LP. O recrutamento dos mastócitos leva à sua desgranulação, sob a influência da RANTES, libertando quimase e TNF $\alpha$ . Estas substâncias por sua vez estimulam ainda mais a secreção de RANTES pelas células T, sendo a quimase também um potente activador da MMP9. Isto inicia novamente um ciclo vicioso que se relaciona com a natureza crónica da doença.

Uma fraca expressão do fator de crescimento transformante  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) foi encontrada no LPO. A deficiência deste fator pode predispor para a autoimunidade, pois o equilíbrio entre o TGF- $\beta$ 1 e o IFN $\gamma$  determina o nível de atividade imunológica nas lesões do LPO. Uma produção local aumentada de IFN $\gamma$  pelos LT CD4+, regula negativamente o efeito imunossupressor do TGF- $\beta$ 1 e estimula a expressão do MHC II nos queratinócitos, bem como a ativação dos LT CD8+ (Lavanya *et al.*, 2011).

Alguns estudos têm revelado que os níveis de IL-17 são maiores nos indivíduos com LPO erosivo comparando com LPO não erosivo e com indivíduos saudáveis. Esta pode ser uma das razões da maior inflamação e atrofia que existe neste tipo. A IL-17 pode contribuir assim para a patogénese do LPO aumentando as reações mediadas pelas células T e induzindo a produção de quimiocinas e citocinas (Pouralibaba *et al.*, 2013). Também os níveis de IL-22 e IL-23 parecem estar aumentados nos pacientes com LPO em comparação com indivíduos saudáveis. Estes resultados sugerem que estas duas moléculas podem ter um papel na patogénese do LPO apesar de este ainda ser desconhecido (Chen *et al.*, 2013).

Apesar do infiltrado inflamatório no LPO ser maioritariamente constituído por LT CD8+, também células Treg estão presentes e podem estar envolvidas na patogénese do LPO. Estas são cruciais na prevenção de respostas imunes descontroladas inibindo a

função de células autorreativas. A FoxP3 é o principal marcador destas células conhecido atualmente e parece estar aumentado no LPO erosivo. As lesões erosivas aparentam ter uma maior atividade o que, por sua vez, pode levar a uma maior produção de Treg na tentativa de controlar uma resposta imune exacerbada (Pereira *et al.*, 2012).

A imunidade humoral parece desempenhar também um papel na patogênese do LPO. Níveis elevados de AC têm sido detetados sobretudo na forma erosiva. No entanto, não é ainda claro se estes AC têm uma significância patogénica primária ou se aparecem já como resultado da doença, pois durante o processo de destruição dos queratinócitos, material antigénico pode ser libertado gerando a produção de AC (Lukac *et al.*, 2006; Ismail *et al.*, 2007).

Quanto ao diagnóstico, no caso do LPO reticular (fig.1), este pode normalmente ser feito com base apenas nos achados clínicos (Carrozzo e Thorpe, 2009; Lavanya *et al.*, 2011). No entanto, a biópsia e o exame histopatológico são recomendados para confirmação do diagnóstico clínico quando a doença não apresenta as manifestações típicas e para excluir a existência de displasia e malignidade. A IFD (imunofluorescência direta) pode também ser útil quando exclusivamente a gengiva está afetada ou quando predominam lesões ulcerativas/erosivas (Carrozzo e Thorpe, 2009; Usatine e Tinitigan, 2011).



Fig.1: LPO na mucosa jugal

Podem considerar-se diversos tipos clínicos: as formas brancas (reticular, papular e em placa) e as formas vermelhas (erosiva, atrófica e bolhosa), sendo o tipo mais comum o reticular (Ismail *et al.*, 2007). Os locais mais afetados são a mucosa jugal posterior, o dorso da língua e a gengiva (Carrozzo e Thorpe, 2009; Boorghani *et al.*, 2010; Lavanya *et al.*, 2011; García-García *et al.*, 2012). As lesões persistem normalmente durante vários anos com períodos de exacerbação e remissão (Ismail *et al.*, 2007; Boorghani *et al.*, 2010; Canto *et al.*, 2010; Usatine e Tinitigan, 2011). Durante os períodos de exacerbação, as áreas de erosão aumentam com um correspondente aumento da dor e sensibilidade (Ismail *et al.*, 2007; Canto *et al.*, 2010). Histopatologicamente, o LPO apresenta características típicas, porém não específicas. As características clássicas são: degenerescência liquefativa da camada basal, denso infiltrado inflamatório em forma de banda contendo sobretudo LT, uma maturação

normal do epitélio, “*rete ridges*” com aspecto de dentes em serra, corpos de Civatte e hiperqueratose (Ismail *et al.*, 2007; Canto *et al.*, 2010) (anexo 2-fig. a e b). Na IFD a positividade para LPO é considerada quando há deposição de IgA, IgG, IgM ou C3 ao longo da membrana basal, além da presença de fibrinogênio na membrana basal com um padrão desordenado (Canto *et al.*, 2010).

A maioria dos pacientes com LPO é assintomática, não requerendo tratamento ativo. Contudo, as formas erosiva e atrófica (fig.2) são geralmente dolorosas e apresentam risco de transformação maligna, pelo que um *follow-up* a longo prazo é necessário (Ismail *et al.*, 2007; Carrozzo e Thorpe, 2009; Boorghani *et al.*, 2010). Os sinais que podem ser



Fig.2: LPO na língua

indicadores de alguma transformação são um aumento dos sintomas e/ou uma perda da homogeneidade. Quando há evidência deste tipo de mudanças, os períodos de *follow-up* devem ser encurtados e a efetuada a biópsia (Ismail *et al.*, 2007; Boorghani *et al.*, 2010; Canto *et al.*, 2010). Nos casos sintomáticos, vários fármacos podem ser utilizados incluindo CS, retinóides, ciclosporina, dapsona e tacrolimus. A fotoquimioterapia, terapia fotodinâmica e laser de CO<sub>2</sub> também podem ser utilizados com um sucesso variável. Os CS são o agente mais amplamente utilizado devido à sua ação supressora da imunidade mediada por células. Estes podem ser usados de forma tópica, intralesional ou sistêmica (Ismail *et al.*, 2007; Boorghani *et al.*, 2010; Lavanya *et al.*, 2011; Radwan-Oczko, 2013). Apesar dos vários tratamentos disponíveis, uma resolução completa é difícil de atingir (Usatine e Tinitigan, 2011). Novos dados que têm surgido sobre a patogénese da doença sugerem que o bloqueio da atividade da IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , RANTES ou MMP-9 ou a estimulação da atividade do TGF- $\beta$ 1 podem constituir novas apostas terapêuticas no futuro (Lavanya *et al.*, 2011).

#### 4.3.2 Lúpus Eritematoso Sistémico

O LES é uma DAI multissistémica caracterizada pela produção de autoAC e deposição de imunocomplexos nos órgãos-alvo, consequência de uma desregulação da resposta imune. Como resultado desta resposta inapropriada, há inflamação e dano tecidual que, se não tratado, pode levar a disfunção de vários órgãos (Kyttaris, 2010; Choi *et al.*, 2012; Grammatikos e Tsokos, 2012). A prevalência mundial do LES varia

entre os 12 e os 50 casos por 100 000. As mulheres por volta dos 30/40 anos são mais afetadas que os homens num *ratio* de 10:1 (Albilia *et al.*, 2007; Kyttaris, 2010).

Os fatores e mecanismos exatos que levam ao desenvolvimento do LES permanecem desconhecidos. Pensa-se que se desenvolve como resultado da formação de imunocomplexos solúveis compostos principalmente por IgG e IgM, sendo o seu padrão semelhante ao de uma reação de hipersensibilidade tipo III que, neste caso, é desencadeada por um Ag endógeno e que pode ser generalizada ou órgão-específica (Albilia *et al.*, 2007).

Fatores genéticos e alguns *locus* específicos são importantes na patogénese do LES. Em indivíduos predispostos, fatores ambientais, incluindo a exposição às radiações UV, fármacos e infeções (particularmente pelo vírus Epstein-Barr (EBV), associado a uma hiperatividade das células B), podem precipitar o desenvolvimento da doença (Albilia *et al.*, 2007; Kyttaris, 2010; Grammatikos e Tsokos, 2012). O facto de as mulheres serem mais afetadas que os homens sugere que fatores hormonais podem também estar envolvidos na patogénese da doença (Kyttaris, 2010). Estudos recentes têm identificado vários genes envolvidos na patogénese do LES, incluindo PTPN22, IRF5, STAT4, FCGR2A e a região HLA. Também os genes recentemente identificados BLK, PDK e BANK1 parecem ser relevantes por modificarem a sinalização linfocitária (anexo 3–fig.6). A maioria destes genes tem a sua função relacionada com a ativação ou regulação da resposta imune, outros parecem contribuir diretamente para a inflamação e dano tecidual (Crow, 2009; Dörner *et al.*, 2011). Aproximadamente 90% dos casos de LES são idiopáticos, mas sabe-se hoje que a exposição prolongada a certos medicamentos, como a procainamida e a hidralazina, pode induzir a doença ao inibir a metilação do DNA nas células T (Hughes e Sawalha, 2011).

As respostas anómalas da imunidade inata desempenham um importante papel na patogénese, contribuindo para o dano dos tecidos quer através da libertação de citocinas inflamatórias, quer pela ativação de LT e LB autorreativos que consequentemente produzem autoAC (Kyttaris, 2010; Choi *et al.*, 2012). Também as células dendríticas têm um importante papel na ativação de LT e LB autorreativos, levando a uma maior produção de autoAC. Estas células produzem grandes quantidades de IFN que aumenta a atividade das citocinas e consequentemente também a severidade do LES (Choi *et al.*, 2012). Complexos imunes de autoAC e ácidos

nucleicos circulam abundantemente no plasma dos pacientes com LES. É hoje sabido que os autoAC associados aos respectivos ácidos nucleicos desempenham um papel amplificador da ativação do sistema imune (Crow, 2009).

Quanto à imunidade adquirida, quer a tolerância central quer a periférica estão comprometidas a vários níveis no LES, não havendo uma adequada eliminação das células B autorreativas. Também os LT CD4+ são críticos na patogénese, pois não só regulam as respostas das células B como têm a capacidade de infiltrar os tecidos-alvo, causando dano tecidular. As anomalias combinadas dos LB e LT resultam na produção de níveis aumentados de autoAC. Os autoAC são depois os iniciadores do dano tecidular, havendo uma deposição de imunocomplexos que leva à fixação dos componentes do complemento e posteriormente de macrófagos que promovem a resposta inflamatória que resulta no dano dos tecidos (Choi *et al.*, 2012). Os LT CD8+ exibem nos pacientes com LES anomalias ao nível da sua capacidade citolítica, que resultam sobretudo da perda da função das perforinas. Para além disso, a resposta destas células contra o vírus EBV, um possível candidato para a patogénese da doença, encontra-se também diminuída nos pacientes com LES. Igualmente importantes na defesa contra infeções virais, as células NK parecem surgir também em número reduzido nos pacientes com LES (Grammatikos e Tsokos, 2012).

Alguns estudos recentes têm mostrado que o número de células Treg está diminuído nos pacientes com LES. Assim, a diminuição do número destas células, bem como a sua disfunção, podem estar associados a um estado ativo e a períodos de exacerbação da doença (Hughes e Sawalha, 2011; Kleczynska *et al.*, 2011). As células apoptóticas parecem ser uma fonte de auto-Ag que podem iniciar a resposta imune. Em alguns pacientes, parece haver níveis aumentados de apoptose espontânea ou uma menor eliminação das células apoptóticas periféricas. Dados recentes têm também sugerido que componentes da via clássica do complemento são essenciais para a fagocitose das células apoptóticas. Esta hipótese vem de encontro à elevada prevalência de LES que é encontrada nos pacientes com deficiências genéticas desses componentes, sobretudo o C1q (Crow, 2009; Dörner *et al.*, 2011; Alessandri *et al.*, 2012; Grammatikos e Tsokos, 2012).

Relativamente ao diagnóstico, este requer a existência de múltiplas características clínicas compatíveis e estudos laboratoriais. O *American College of Rheumatology*

estabeleceu um conjunto de critérios de diagnóstico para o LES, sendo que este é positivo quando estão presentes 4 ou mais dos 11 critérios em simultâneo ou em sucessão (anexo 4–tabela 2). Testes serológicos podem ser realizados com vista à confirmação do diagnóstico (Albilia *et al.*, 2007; Nico *et al.*, 2008). Uma característica encontrada no plasma destes pacientes é o baixo nível das proteínas C3 e C4 do complemento. Pensa-se que isto se deve à intensa ativação do complemento pelos imunocomplexos presentes nos tecidos e em circulação (Kytтарыs, 2010).

As características clínicas do LES são muito variáveis e são caracterizadas por episódios de recorrência aguda ou inflamação crónica intercalados com períodos de remissão. Sintomas constitucionais, como fadiga, mal-estar, artralgia, mialgia e lesões mucocutâneas são comuns. É também comum encontrar erupções cutâneas generalizadas induzidas pelo sol, lesões cutâneas discóides, eritema na zona malar em forma de borboleta (clássico desta patologia) e perda de cabelo (Albilia *et al.*, 2007; Kytтарыs, 2010). As lesões orais estão presentes em cerca de 40% dos pacientes e podem manifestar-se como gengivite descamativa, lesões erosivas na mucosa oral e, em casos avançados, podem ter características típicas do Síndrome de Sjögren como boca, olhos e pele seca (Albilia *et al.*, 2007). A lesão oral mais encontrada no LES crónico é uma lesão discóide, bem demarcada, com uma área eritematosa redonda ou mais irregular que pode estar atrófica ou ulcerada. Menos frequentemente, podem surgir lesões em “favo-de-mel”; lesões brancas queratóticas ou lesões lineares, fissuradas e ulceradas. Estas são normalmente assimétricas (no palato, língua ou mucosa jugal). O envolvimento do lábio é também frequente, podendo surgir lesões discóides bem demarcadas ou apenas uma queilite difusa que tende a atravessar o vermelhão do lábio atingindo também a parte cutânea. Por outro lado, nos casos agudos, as manifestações orais podem ser diversas, desde máculas vermelhas ou púrpuras bem circunscritas, eritema difuso ou erosões e ulcerações. Existe ainda o LES bolhoso, uma forma rara da doença, que se manifesta pelo aparecimento de várias bolhas dispostas linearmente ao longo do vermelhão do lábio ou por bolhas intactas ou já com rutura no palato e mucosa jugal (Nico *et al.*, 2008).

As características microscópicas das lesões mucosas no LES são muito semelhantes às do LP ou do EM. Um achado comum é a inflamação subepitelial em banda. Contudo, nos pacientes com LES, o infiltrado inflamatório estende-se mais profundamente para o TC subjacente e apresenta um padrão perivascular. O epitélio

apresenta áreas de acantose alternadas com áreas de atrofia. Vesículas submucosas podem também ser encontradas. A IFD mostra deposição de imunoglobulinas e de componentes do complemento ao longo da membrana basal, característica associada às reações de hipersensibilidade do tipo III (Albilia *et al.*, 2007; Nico *et al.*, 2008).

Várias terapêuticas existem para o LES, incluindo anti-inflamatórios não-esteróides, inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 e antimaláricos. Os CS sistêmicos ficam reservados para os pacientes com sintomas mais graves com envolvimento significativo de vários órgãos. Outros agentes imunossupressores como a ciclofosfamida, metotrexato e azatioprina são usados em situações de extrema gravidade (Albilia *et al.*, 2007; Kyttaris, 2010). A investigação atual de novas terapêuticas têm-se centrado nas células B como principal alvo, uma vez que estas contribuem fortemente para a patogénese do LES, através da produção de autoAC, citocinas, apresentação de autoAg às células T, etc (Crow, 2009; Dörner *et al.*, 2011).

#### **4.3.3 Pênfigo**

O pênfigo é um grupo de DAI que se caracteriza pela formação de bolhas cutâneas e/ou mucosas devido à presença de autoAC contra os queratinócitos, resultando na perda da adesão intercelular através de um processo designado acantólise (Mignogna *et al.*, 2009; Amagai, 2010; Grando, 2012). Afeta mundialmente aproximadamente 0,1-0,5 pacientes por 100 000 habitantes por ano, com início entre os 50-60 anos (Darling e Daley, 2006; Dagistan *et al.*, 2008; Mignogna *et al.*, 2009). Há diversas variantes de pênfigo com perfis de AC e características clínicas distintas. A mais comum é o pênfigo vulgar (PV), sendo também a que afeta mais frequentemente a mucosa oral (Mignogna *et al.*, 2009). Por esse motivo, apenas esta variante vai ser tratada mais em detalhe.

No pênfigo, as bolhas são intraepiteliais (Darling e Daley, 2006; Mignogna *et al.*, 2009). Os principais danos ocorrem nos desmossomas devido à presença de AC contra as desmogleínas (Dsg), à deposição de complexos imunes intraepiteliais e à perda de adesão intercelular (acantólise). O PV é a forma mais frequente que afeta a mucosa orofaríngea. Apresenta geralmente uma evolução crónica, causando bolhas, erosões e úlceras na mucosa oral e pele (Mignogna *et al.*, 2009). São reconhecidas duas variantes imunes do PV: o tipo predominantemente mucoso (apenas anti-Dsg3) e o tipo



mucocutâneo (anti-Dsg1 e 3) (Darling e Daley, 2006; Amagai e Stanley, 2012; Santoro *et al.*, 2013).

Vários fatores etiológicos possíveis têm sido estudados. A aparente natureza transmissível de algumas variantes de pênfigo tem sugerido um possível papel dos vírus. Existem alguns casos relatados em que o aparecimento do PV surgiu simultaneamente com infecções pelo herpes vírus. Para além disso, DNA do herpes vírus foi já detetado em células mononucleares do sangue periférico e em lesões cutâneas de pacientes com pênfigo via PCR (Darling e Daley, 2006; Mignogna *et al.*, 2009). Existe uma forte influência genética no PV, comprovada pela sua maior prevalência em certos grupos étnicos (ascendência judaica). O gene ST18, que regula a inflamação e apoptose, foi recentemente identificado em indivíduos pertencentes a populações específicas mais predispostas a desenvolver a doença (Santoro *et al.*, 2013). Casos familiares da doença são raros, mas foi encontrada uma associação com o HLA classe II, HLA-DR4, DRw14 e DQB1. Os alelos do HLA classe II parecem inclusive ter um papel crucial no reconhecimento pelos LT da Dsg3. Para além disso, as subclasses de IgG associadas ao PV são detetáveis também nos familiares de primeiro grau (Darling e Daley, 2006; Mignogna *et al.*, 2009; Grando, 2012). Em alguns casos, a doença pode ser desencadeada por certos medicamentos, tendo já grande variedade de fármacos sido implicada, incluindo a penicilamina, captopril, enalapril, penicilina, cefalosporina, piroxicam, entre outros (Darling e Daley, 2006; Mignogna *et al.*, 2009).

No PV, os AC IgG são diretamente contra os domínios extracelulares particularmente da Dsg3, uma vez que a Dsg1 existe em pequenas concentrações nas mucosas (anexo 5–fig.7). Os hemidesmosomas da membrana basal não são afetados pois não contêm Dsg3, pelo que as células basais permanecem ligadas à membrana basal. Uma vez que o epitélio oral expressa sobretudo Dsg3 (enquanto a pele expressa tanto Dsg1 como Dsg3), as lesões orais aparecem numa fase precoce da doença. Quando surgem também AC contra a Dsg1, pode haver envolvimento cutâneo (Darling e Daley, 2006; Mignogna *et al.*, 2009; Santoro *et al.*, 2013). O aparecimento de autoAC Dsg1 ocorre em aproximadamente 50% dos casos de PV, variando esta frequência de acordo com a raça (Mignogna *et al.*, 2009). Em muitos casos, as lesões orais podem ser os únicos sinais da doença numa média de 5 meses antes do desenvolvimento das lesões cutâneas (Dagistan *et al.*, 2008).

Existe evidência direta que os autoAC contra a Dsg3 são críticos na patogênese da doença. Estudos experimentais verificaram que a transferência de AC IgG contra a Dsg3 para ratos recém-nascidos induzia o aparecimento de uma doença bolhosa semelhante ao PV. Para além disso, confirmou-se que os ratos em que havia eliminação genética da Dsg3 desenvolviam lesões orais e cutâneas com a histologia típica do PV. Há ainda evidência que a atividade da doença está correlacionada com o nível sérico de autoAC. Os autoAC no PV ativo são predominantemente IgG4, enquanto na remissão são IgG1. Apesar das IgG4 e IgG1 serem as subclasses dominantes, alguns pacientes com PV podem desenvolver adicionalmente IgA e IgE (Mignogna *et al.*, 2009; Mao *et al.*, 2010; Grando, 2012).

O mecanismo preciso da acantólise após a ligação IgG-Dsg3 na superfície celular é desconhecido, envolvendo múltiplos processos celulares e bioquímicos. Há um aumento das concentrações intracelulares de cálcio e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) que por sua vez ativam a proteína cinase C. Para além destas alterações nas vias de sinalização celular, a ativação do plasminogénio pode estar também envolvida na apoptose via ativação da caspase (Stern *et al.*, 2008; Mignogna *et al.*, 2009). Muitas das vias de sinalização alteradas estão provavelmente envolvidas na homeostasia normal dos desmossomas e dos seus componentes. Os AC podem atuar modelando estas vias fisiológicas. Algumas das vias mais estudadas são as que envolvem a proteína cinase p38MAP e a placoglobina. No entanto, é ainda difícil determinar quais as vias mais críticas para a patogênese, sendo que estas, quando mais amplamente estudadas, podem ser um importante alvo de novas terapêuticas (Cirillo *et al.*, 2007; Amagai e Stanley, 2012; Kalantari-Dehaghi *et al.*, 2013). No entanto, a autoimunidade no pênfigo pode não estar apenas limitada aos AC anti-desmogleínas, mas este é ainda um tópico bastante controverso. Os AC podem ter diversos alvos, como o recetor de acetilcolina alfa 9 humano que regula a adesão dos queratinócitos, a *pemphaxin* e a catenina, entre outros (Cirillo *et al.*, 2007; Mignogna *et al.*, 2009; Grando, 2012).

Apesar de os autoAC serem patogénicos no PV, o verdadeiro papel das células do sistema imune na acantólise é ainda pouco claro. Sabe-se que os LT CD4+ são capazes de reconhecer os domínios extracelulares das caderinas desmossómicas, mas o seu papel exato ainda não está definido (Mignogna *et al.*, 2009). Apenas um escasso infiltrado celular está presente na MB (membrana basal), contudo, as respostas das células T autorreativas à Dsg3 podem ser um ponto crítico para a patogênese, uma vez

que a produção de AC geralmente requer como coadjuvantes os linfócitos T (Mignogna *et al.*, 2009; Amagai e Stanley, 2012). O reconhecimento dos epítomos da Dsg3 pelos LT pode ser crucial para a iniciação e perpetuação da produção de autoAC Dsg3 específicos pelos LB. Os LT CD4+ autorreativos produzem ainda citocinas TH2, como a IL-4, IL-6 e IL-10, e citocinas TH1, como o INF- $\gamma$  (anexo 6–fig.8). Indivíduos saudáveis com alelos HLA classe II idênticos aos dos pacientes com PV também desenvolvem LT autorreativos responsivos à Dsg3. Porém, estes LT autorreativos nos indivíduos saudáveis produzem citocinas TH0, em vez das TH1 e TH2 já mencionadas. Estes dados sugerem que também as citocinas estão provavelmente envolvidas no PV (Mignogna *et al.*, 2009).

Alguns estudos experimentais têm sugerido ainda um possível envolvimento das células NK, visto que estas, quando colocadas em culturas com LT CD4+ e na presença da Dsg3, produzem um perfil de citocinas e quimiocinas semelhante ao encontrado nos pacientes com PV ativo (Stern *et al.*, 2008). Outros estudos revelaram haver uma diminuição das células Treg no sangue periférico dos pacientes com PV, o que sugere que uma possível deficiência destas células pode ser crítica para o desenvolvimento da doença. No entanto, são ainda necessários mais estudos para comprovar esta relação.

Assim, sabe-se já que vários fatores estão envolvidos no mecanismo que leva à acantólise, incluindo citotoxicidade mediada por células, enzimas proteolíticas, e citocinas pro-inflamatórias e pro-apoptóticas. Apesar dos esforços para identificar o autoAC responsável pelo PV, os vários estudos realizados providenciam evidência de que a imunopatologia do PV é complexa, não sendo possível formular uma hipótese monopatogénica (Grando, 2012).

O diagnóstico de pênfigo é baseado nas características clínicas, achados histopatológicos e testes imunológicos (Shamim *et al.*, 2008; Mignogna *et al.*, 2009). Inicialmente, as lesões orais são vesiculo-bolhosas, mas rapidamente sofrem rutura, formando erosões e úlceras, que acabam por ser as principais características clínicas encontradas na mucosa oral (fig.3) (Mignogna *et al.*, 2009; Santoro *et al.*, 2013). Em muitos casos (70-90%), os primeiros sinais surgem na mucosa oral e as lesões encontradas primeiramente em áreas sujeitas a



Fig.3: Lesões intraorais de Pênfigo

trauma friccional como mucosa jugal, palato e lábios. O teste Nikolsky é positivo. As úlceras podem ainda surgir noutras mucosas como a faríngea, laríngea e esofágica. Nesses órgãos, assim como na pele, já é mais comum encontrar bolhas intactas (Darling e Daley, 2006; Dagistan *et al.*, 2008; Amagai, 2010). Histologicamente, o PV caracteriza-se pela perda da adesão intercelular (Mignogna *et al.*, 2009; Grando, 2012). O infiltrado inflamatório presente é geralmente escasso ou mesmo ausente. A biópsia é mandatória para se concluir qual a forma da doença. No PV, a rutura dá-se a um nível intraepitelial e suprabasal, enquanto as células basais permanecem ligadas à membrana basal. Para além disso, em todas as formas de pênfigo, esfregaços citológicos da base das bolhas revelam a presença de células epidérmicas acantolíticas (células Tzanc) (anexo 7–fig.9a). A IFD revela a presença de IgG, associada ou não à deposição de componentes do complemento (C3), entre as células epiteliais com um padrão de disposição em rede (anexo 7–fig.9b). Por outro lado, a IFI (imunofluorescência indireta) permite a deteção de autoAC circulantes (Darling e Daley, 2006; Mignogna *et al.*, 2009; Schmidt e Zillikens, 2011; Santoro *et al.*, 2013). Estes são encontrados em aproximadamente 80% dos pacientes com doença ativa. Parece existir uma correlação entre o título de autoAC e a atividade da doença, uma vez que as recorrências são geralmente precedidas de um aumento desses níveis, que estes geralmente decrescem com um tratamento bem sucedido e desaparecem nos pacientes em remissão. Existem também hoje em dia já disponíveis testes ELISA para deteção de AC Dsg1 e Dsg3, constituindo uma importante ferramenta para o diagnóstico, monitorização da doença e para fins de investigação (Mignogna *et al.*, 2009; Amagai, 2010; Amagai e Stanley, 2012; Grando, 2012).

Os CS sistémicos são o principal tratamento para o PV (Mignogna *et al.*, 2009; Santoro *et al.*, 2013). No entanto, a administração prolongada e de doses elevadas que é geralmente necessária para controlar a doença pode resultar em inúmeros efeitos secundários (infecções, diabetes, osteoporose, etc) Por esse motivo, estes devem ser descontinuados logo que possível (Mignogna *et al.*, 2009; Schmidt e Zillikens, 2011; Lozada-Nur, 2012). O grande efeito benéfico associado aos CS é a sua capacidade de diminuir os níveis de autoAC (Mignogna *et al.*, 2009). CS tópicos ou intralesionais podem também ser usados no tratamento de formas leves da doença, mas raramente são eficazes. Terapias adjuvantes para pacientes que não respondem ou apresentam complicações derivadas do uso de CS incluem imunossuppressores como a

ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetil, antimaláricos, dapsona e ouro. Nos casos não responsivos, existem ainda tratamentos alternativos como a plasmaferese, fotoferese extracorporeal, técnicas de imunoabsorção e terapia com doses elevadas de imunoglobulinas intravenosas (IVIg). Existe uma evidência crescente que, destas alternativas, a terapia com IVIg é uma opção segura e efetiva no controlo dos casos de PV não responsivos, severos ou recorrentes (Darling e Daley, 2006; Mignogna *et al.*, 2009; Grando, 2012). Recentemente, o Rituximab tem sido também usado no tratamento de diversas DAI, pois permite a diminuição das células B patogénicas produtoras de autoAC. Vários estudos têm mostrado resultados promissores, sobretudo nos casos de PV refratário. Um único ciclo pode levar à completa remissão em mais de 80% dos pacientes. Esta terapia não é uma opção de primeira linha para nenhuma DAI, mas apenas para os casos refratários. A sua grande vantagem reside no potencial de induzir uma remissão a longo prazo, contudo, ensaios clínicos com um *follow up* a longo termo são ainda necessários para avaliar a sua eficácia a longo prazo (Mignogna *et al.*, 2009; Schmidt e Zillikens, 2011; Amagai e Stanley, 2012; Santoro *et al.*, 2013).

#### 4.3.4 Penfigóide das Membranas Mucosas

O Penfigóide das Membranas Mucosas (PMM) é um grupo heterogéneo de DAI que se caracteriza pela formação de bolhas subepiteliais (Xu *et al.*, 2013). Afeta 2-5 pessoas por 100.000 por ano (Darling e Daley, 2005). Afeta mais mulheres num *ratio* de 2:1 e é comumente observada por volta da sexta década de vida (Bruch-Gerharz *et al.*, 2007; Xu *et al.*, 2013). Pode afetar inúmeras mucosas, inclusive a oral (85% dos casos), e ocasionalmente também a pele. Intraoralmente, a gengiva e o palato são os primeiros locais afetados, mas qualquer área pode estar envolvida. Desenvolvem-se várias bolhas, tipicamente dolorosas e persistentes. Estas acabam por romper, formando-se úlceras que tendem a permanecer vários dias a semanas (fig.4) (Darling e Daley, 2005; Scully e Muzio, 2008; Xu *et al.*, 2013).



Fig.4: Lesões intraorais de PMM

Evidência inequívoca indica que fatores genéticos e ambientais têm um efeito substancial na suscetibilidade para desenvolver PMM (Bruch-Gerharz *et al.*, 2007). Foi

já demonstrada a associação entre o HLA DQB1\*0301 e o PMM (Hertl *et al.*, 2006; Scully e Muzio, 2008; Xu *et al.*, 2013). Existem também alguns casos reportados em que a doença foi desencadeada por certos medicamentos (Scully e Muzio, 2008; Xu *et al.*, 2013). No entanto, a natureza dos fatores ambientais envolvidos permanece pouco clara na maior parte dos casos. Os vírus, algumas drogas ou danos severos às mucosas, como ocorre por exemplo no Síndrome de Stevens-Johnson, são alguns dos possíveis desencadeadores do processo autoimune (Bruch-Gerharz *et al.*, 2007).

Quanto à patogênese, esta é complexa e parece implicar vários Ag, estando já a relevância dos autoAC no PMM demonstrada *in vitro* e *in vivo* (Xu *et al.*, 2013). A ligação de autoAC (IgG, IgA ou ambos) a um ou mais Ag presentes em moléculas responsáveis pela conexão entre o epitélio e o TC impede a ligação destas moléculas presentes nos hemidesmosomas à membrana basal (anexo 8–fig.10) (Darling e Daley, 2005; Bruch-Gerharz *et al.*, 2007; Xu *et al.*, 2013). Os principais Ag envolvidos pensa-se serem o BP180 (ou BPAg2) e a laminina 5, contudo outros foram já identificados, incluindo BP230 (ou BPAg1) e a laminina 6 (anexo 8–tabela3) (Bekou *et al.*, 2005; Darling e Daley, 2005; Bruch-Gerharz *et al.*, 2007; Scully e Muzio, 2008; Xu *et al.*, 2013). A transferência de IgG reativa à laminina 5 do plasma de pacientes com PMM para ratos recém-nascidos reproduziu a patologia com uma perda de adesão subepitelial e o aparecimento de bolhas tensas (Bekou *et al.*, 2005). A evidência sugere que os autoAC IgG são os principais iniciadores da imunopatogénese, uma vez que os títulos de IgG contra BP180 e a laminina 5 se encontram relacionados com a severidade clínica (Bekou *et al.*, 2005; Rashid *et al.*, 2006; Bruch-Gerharz *et al.*, 2007). Modelos experimentais *in vivo* e *in vitro* da formação das bolhas sugerem que os autoAC ao ligarem às moléculas de adesão alvo na MB interferem com a integridade estrutural e função das mesmas. Em algumas lesões, os autoAC podem comprometer a adesão dos queratinócitos através de impedimento estérico ou induzindo uma reação inflamatória mediada pelo complemento na MB. Noutras, fatores amplificadores adicionais, incluindo citocinas inflamatórias e LT CD4+ ativados, podem ser necessários para que ocorra a rutura da membrana basal (Bruch-Gerharz *et al.*, 2007). As interações induzidas pelos autoAC desencadeiam assim uma série de eventos imunológicos que resultam na expressão de mediadores inflamatórios que vão, por sua vez, induzir a migração dos linfócitos, eosinófilos, neutrófilos e mastócitos para a MB. A separação do epitélio do TC subjacente na MB resulta da ação citotóxica direta das células

recrutadas ou do efeito de enzimas lisossômicas proteolíticas que são libertadas. Para além da imunidade humoral, vários estudos têm mostrado uma predominância de LT CD4<sup>+</sup> e células Langerhans no infiltrado presente na conjuntiva dos pacientes com PMM (Xu *et al.*, 2013). Recentemente, foi detetada a secreção de IFN $\gamma$  por LT autorreativos num grupo de pacientes com PMM, sugerindo que as respostas de LT autorreativos estão envolvidas na doença (Hertl *et al.*, 2006). Também a presença de linfócitos Th17 em biópsias da conjuntiva estava aumentada em estudos realizados com pacientes com penfigóide ocular (Xu *et al.*, 2013). As células Treg podem também contribuir para a imunoinflamação e cronicidade associada ao PMM, bem como para a ativação dos fibroblastos, no entanto, são ainda necessários mais estudos para clarificar estas hipóteses (Torchia *et al.*, 2009).

O diagnóstico deve ser feito com base na apresentação clínica e achados imunohistológicos. Histopatologicamente, pode haver algum infiltrado inflamatório crónico no TC contendo sobretudo eosinófilos, linfócitos e neutrófilos, mas é geralmente muito subtil (anexo 9–fig.11a) (Bruch-Gerharz *et al.*, 2007; Scully e Muzio 2008; Xu *et al.*, 2013). A IFD mostra uma deposição linear de IgG, IgA e C3 na MB (anexo 9–fig.11b). A IFI permite detetar autoAC circulantes (Darling e Daley, 2005; Bruch-Gerharz *et al.*, 2007; Scully e Muzio, 2008; Xu *et al.*, 2013). Estudos com o método ELISA identificaram IgG1 e IgG4 como sendo as principais subclasses de IgG envolvidas (Bruch-Gerharz *et al.*, 2007).

Sendo uma DAI, o tratamento de primeira linha é efetuado com CS tópicos ou, caso falhe esta terapêutica, sistémicos. Estes podem ainda ser combinados com a ciclofosfamida, azatioprina e metotrexato nos casos mais severos. O uso de tacrolimus tópico e das IVIg tem apresentado também bastante sucesso (Darling e Daley, 2005; Bruch-Gerharz *et al.*, 2007; Scully e Muzio, 2008; Xu *et al.*, 2013). No entanto, existem ainda poucos ensaios clínicos randomizados a longo prazo pelo que o tratamento deve ser o mais individualizado possível, tendo em conta severidade da doença, idade, história médica, etc (Xu *et al.*, 2013).

#### **4.3.5 Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro**

A Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro (DEVH) é uma síndrome onde as células T imunocompetentes derivadas do doador reagem contra os tecidos do hospedeiro através de respostas inflamatórias exageradas após um transplante alogénico

de células hematopoiéticas (ex. transplante de medula óssea) (Lee e Flowers, 2008; Schubert e Correa, 2008). Esta terapêutica permite uma hipótese de cura para várias doenças hematológicas malignas ou não-neoplásicas, contudo, a DEVH é uma das principais complicações que pode surgir pós-transplante, ocorrendo entre 50-80% dos casos (Maia *et al.*, 2010; Okiyama *et al.*, 2014). Os órgãos-alvo mais afetados são classicamente a pele, fígado e trato gastrointestinal, porém também a cavidade oral surge frequentemente envolvida (Schubert e Correa, 2008; Maia *et al.*, 2010) (anexo 10–fig.12).

Embora a fisiopatologia da DEVH não esteja totalmente esclarecida, acredita-se ser primariamente mediada por LT que reconhecem os tecidos do hospedeiro como Ag, devido a diferenças de histocompatibilidade, e induzem uma resposta imune que resulta no dano dos tecidos do hospedeiro. Este processo é desencadeado quando os HLAs do hospedeiro são reconhecidos pelos LT do doador como sendo Ag *non-self*. Por este motivo, um dos mais importantes fatores de risco para esta doença é o grau de compatibilidade dos HLAs do doador e do hospedeiro: quanto menor for, maior o risco de DEVH (Imanguli *et al.*, 2008; Schubert e Correa, 2008; Maia *et al.*, 2010).

Hoje em dia, divide-se a DEVH nas formas aguda e crônica, de acordo com as características clínicas. Embora ambas as formas representem a consequência do dano tecidual que é causado pelos LT derivados do doador em resposta a disparidades entre os MHC do doador e hospedeiro, os mecanismos fisiopatológicos específicos apresentam algumas diferenças (Imanguli *et al.*, 2008; Schubert e Correa, 2008; Vasconcelos *et al.*, 2013). Na forma aguda, a fisiopatologia envolve 3 fases em que imunidade inata e adquirida interagem entre si. Primeiro, ocorre dano tecidual resultante diretamente dos regimes de radio/quimioterapia a que estes pacientes são sujeitos. Isto leva à libertação de Ag e citocinas inflamatórias que promovem a ativação das APCs do hospedeiro. De seguida, os Ag do hospedeiro que foram libertados na primeira fase são apresentados pelas APCs aos LT do doador que os reconhecem como *non-self*. Os LT ficam ativados, ocorre expansão clonal e libertação de mais citocinas inflamatórias, nomeadamente IL-2, TNF $\alpha$  e INF $\gamma$ . Por fim, a última fase é marcada por múltiplos efetores citotóxicos (citocinas, LTs, células NK, fagócitos mononucleares e neutrófilos) e pela produção de óxido nítrico que em conjunto danificam os órgãos-alvo através de uma intensa resposta inflamatória associada a uma produção massiva de citocinas. Um dado interessante relativamente às



NK é que estas tanto podem suprimir como promover as respostas dos LT, modulando assim a incidência e severidade da doença. Quanto à forma crónica, a sua patofisiologia ainda não é bem conhecida. Esta começa com a expansão dos LT do doador, em resposta aos alo/auto-Ag, que não é controlada pelos mecanismos normais de tolerância central (no timo) ou periférica. Os LT ativados promovem depois os danos nos órgãos-alvo diretamente através de citocinas inflamatórias, ataque citolítico (pelos LTs) e fibrose, e/ou através da ativação de LB e da produção de autoAC (Imanguli *et al.*, 2008; Schubert e Correa, 2008).

Assim, as condições básicas necessárias para o desenvolvimento da DEVH são: a existência de células imunocompetentes no enxerto, a incapacidade das células do hospedeiro de rejeitar o enxerto e a capacidade das células doadoras reconhecerem as do hospedeiro como *non-self*. Está já demonstrado que a eliminação dos LT do enxerto evita o desenvolvimento da doença, no entanto, isto não é possível, uma vez que estas células são vitais para o sucesso do transplante por providenciarem a imunidade adquirida a infeções e o controlo da malignidade (Imanguli *et al.*, 2008).

O envolvimento oral é uma das mais comuns manifestações da DEVH crónica, estando presente em 72-83% dos pacientes (Schubert e Correa, 2008). As manifestações orais incluem lesões liquenóides hiperqueratóticas, ulcerações pseudomembranosas, glossite atrófica, eritema difuso, fibrose, distúrbios do paladar e hipofunção das glândulas salivares, levando a xerostomia. As lesões liquenóides são as mais comumente observadas e distribuem-se sobretudo na mucosa jugal, gengival e lingual. A presença de ulcerações é um indicador de severidade. As alterações escleróticas que ocorrem ao nível dos tecidos periodontais podem resultar numa limitação da abertura bucal (Lee e Flowers, 2008; Schubert e Correa, 2008; Gomes *et al.*, 2014; Torres, 2014). Mucocelos podem também surgir caso haja obstrução dos ductos salivares. Uma complicação rara, mas séria, associado à DEVH crónica oral é o carcinoma espinocelular, um dos mais frequentemente diagnosticados em pacientes transplantados (Imanguli *et al.*, 2008).

O diagnóstico da DEVH pode geralmente ser baseado na sua apresentação clínica. Todavia, perante lesões orais menos características, uma biópsia da mucosa oral ou das glândulas salivares minor pode providenciar informação adicional útil para complementar o diagnóstico (Imanguli *et al.*, 2008; Schubert e Correa, 2008; Torres,

2014). De referir que os achados histológicos típicos só se tornam diferenciáveis cerca de 50-60 dias após o transplante. Esses incluem degeneração liquefativa da camada basal da epiderme, exocitose e apoptose dos queratinócitos (Schubert e Correa, 2008; Okiyama *et al.*, 2014). Estudos imunológicos demonstram a presença de LT CD8+, macrófagos CD68+, células Langerhans. O parênquima das glândulas salivares apresenta um infiltrado linfocitário e, em casos avançados, destruição dos ácinos e fibrose (Schubert e Correa, 2008).

Dado o impacto desta doença nos pacientes, o seu diagnóstico atempado e preciso, bem como o acompanhamento destes pacientes, pode contribuir não só para aumentar o seu conforto e qualidade de vida como para aumentar as suas taxas de sobrevivência. Nos casos de DEVH limitados, estes são por norma controlados com CS tópicos, tacrolimus ou PUVA (luz ultravioleta). Em casos de doença mais extensa, recorre-se a CS sistémicos e, nos casos refratários, as terapêuticas de segunda linha incluem a azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida, rituximab, hidroxicloroquina e fototerapia extracorpórea. A manutenção de uma boa saúde oral é crucial para minimizar o risco de infeções (Lee e Flowers, 2008; Schubert e Correa, 2008; Torres, 2014).

#### **4.3.6 Eritema Multiforme**

O EM é uma DAI inflamatória, aguda e autolimitada que pode afetar a pele, as membranas mucosas ou ambas e que frequentemente é recorrente. Geralmente, afeta adultos jovens (20-40 anos) e pode ser classificada nas formas minor e major (Lamoreux *et al.*, 2006; Scully e Bagan, 2008). A minor não afeta tipicamente mais que uma mucosa, geralmente a oral (35-65%), e está associada a lesões cutâneas simétricas ao nível das extremidades (Bowers, 2000; Al-Johani *et al.*, 2007; Scully e Bagan, 2008), enquanto a major se caracteriza por envolver duas ou mais mucosas com um envolvimento cutâneo variável que se manifesta especialmente no tronco (Bowers, 2000; Scully e Bagan, 2008). Na variante mais severa, conhecida por síndrome Stevens-Johnson, há um envolvimento extenso da pele e mucosas (sobretudo mucosa oral, lábios e conjuntiva) (Al-Johani *et al.*, 2007).

Quanto à etiologia, o EM resulta primariamente de uma reação a Ag induzida pela exposição a determinados agentes microbianos ou fármacos (Lamoreux *et al.*, 2006; Al-Johani *et al.*, 2007; Scully e Bagan, 2008) (anexo 11–tabela4). O vírus do

herpes simplex (VHS), em particular, tem sido implicado em mais de 70% dos casos recorrentes (Scully e Bagan, 2008; Kohli e Kaur, 2011). O uso prévio de certos medicamentos tem sido também identificado em cerca de 59% dos casos (Scully e Bagan, 2008). 50% dos casos são idiopáticos (Bowers, 2000). Parece haver também alguma predisposição genética ao desenvolvimento de EM, uma vez que vários HLAs foram já associados (Scully e Bagan, 2008). O HLA-DQ3 está fortemente associado ao EM pelo VHS e tem sido proposto como um possível marcador diagnóstico (Al-Johani *et al.*, 2007).

A patogénese exata do EM permanece desconhecida (Al-Johani *et al.*, 2007; Kohli e Kaur, 2011). Parece resultar de uma resposta imune mediada pelas células T a agentes precipitantes que, por sua vez, leva a um ataque citotóxico aos queratinócitos que expressem um antígeno *non-self*, com subsequente formação de bolhas sub- e intraepiteliais (Scully e Bagan, 2008). No EM associado ao VHS, são fragmentos de DNA viral que são transportados até sítios distantes na pele e/ou mucosa que precipitam a doença. Células mononucleares circulantes CD34+ (precursoras das células de Langerhans) transportam esses fragmentos para o epitélio, onde passam a ser expressos nos queratinócitos. LT CD4+ acumulam-se em resposta a esses Ag e produzem IFN $\gamma$  iniciando uma cascata inflamatória que vai gerar o dano celular (Lamoreux *et al.*, 2006; Al-Johani *et al.*, 2007; Scully e Bagan, 2008; Patil *et al.*, 2013). Esta citocina poderá estar associada à ativação do sistema Fas-FasL no EM (Chrysomali *et al.*, 1997). Por outro lado, no EM associado a fármacos, pensa-se que são metabolitos reativos dos mesmos que induzem a doença, sendo a apoptose dos queratinócitos incitada pelo TNF $\alpha$  que é libertado pelos queratinócitos, macrófagos e monócitos, e que vai produzir o dano tecidual (Scully e Bagan, 2008; Patil *et al.*, 2013). Para além disso, em contraste com o EM associado ao VHS, esta forma parece envolver também um ataque pelos LT CD8+. Mecanismos da imunidade humoral podem estar ainda envolvidos na patogénese, dado que alguns pacientes foram reportados como tendo presentes autoAC contra as desmoplaquinas I e II e autoAC antiepidérmicos (Al-Johani *et al.*, 2007; Patil *et al.*, 2013).

As lesões orais surgem em aproximadamente 70% dos pacientes com EM (Scully e Bagan, 2008). Podem preceder as lesões cutâneas ou mesmo surgir isoladamente (Bowers, 2000; Kohli e Kaur, 2011). Caraterizam-se principalmente pelo envolvimento dos lábios, que ficam edemaciados, gretados e com crostas hemorrágicas

e por vesículas ou úlceras difusas na mucosa oral não queratinizada e, sobretudo, na região anterior (Bowers, 2000; Al-Johani *et al.*, 2007; Scully e Bagan, 2008). São autolimitadas, tendo resolução espontânea em 3-5 semanas, mas podem recorrer (Lamoreux *et al.*, 2006).

Relativamente ao diagnóstico, as características mais sugestivas de EM são: um início agudo e/ou natureza recorrente; erosões orais tipicamente localizadas nos lábios ou na região anterior da boca; lesões na pele ou noutras mucosas polimórficas (Scully e Bagan, 2008). Não existe nenhum teste específico para o diagnóstico de EM, mas este é por norma exclusivamente clínico. Nos casos atípicos, pode ser complementado com uma biópsia do tecido perilesional (Bowers, 2000; Lamoreux *et al.*, 2006; Al-Johani *et al.*, 2007; Scully e Bagan, 2008). O exame histológico e imunológico mostra edema intraepitelial, queratinócitos necróticos rodeados por linfócitos, degeneração vacuolar na MB, vesículas sub- ou intraepiteliais, um intenso infiltrado linfocitário na MB e deposição de IgM, C3 e fibrina nessa localização (Chrysomali *et al.*, 1997; Lamoreux *et al.*, 2006; Al-Johani *et al.*, 2007; Scully e Bagan, 2008).

O tratamento passa por descontinuar o fármaco ou tratar a infeção causal. No EM associado ao VHS, recorre-se por norma a antivirais. Os CS são também amplamente usados no controlo da doença, sendo administrados nas formas minor de forma tópica e nas major via sistémica. Outras drogas imunomoduladoras podem ser associadas, tais como a azatioprina, dapsona, ciclofosfamida, ciclosporina ou talidomida (Bowers, 2000; Lamoreux *et al.*, 2006; Al-Johani *et al.*, 2007; Scully e Bagan, 2008).

## **5. Discussão dos Resultados**

Uma das grandes descobertas dos últimos anos foi a de que a autoimunidade não é uma resposta anormal, mas sim um fenómeno natural (Fairweather, 2007). Sabemos hoje que a simples presença de elementos autorreativos não significa necessariamente que se desencadeie uma DAI, facto este que veio revolucionar o modo como as DAI são atualmente investigadas (Lourenço e Cava, 2011).

Têm sido realizados inúmeros estudos na tentativa de perceber quais os mecanismos que levam à indução e progressão de uma DAI. Porém, devido à multiplicidade de fatores envolvidos e à dificuldade na reprodução experimental das condições biológicas em que estas se desenvolvem no ser humano, esses mecanismos não estão ainda totalmente esclarecidos. A maior parte do conhecimento atual provém

de estudos em modelos animais, pelo que as conclusões formuladas a partir dos mesmos podem não ser totalmente concordantes com o que ocorre *in vivo* no ser humano. Contudo, têm-se alcançado vários avanços na compreensão do sistema imunológico e das DAI nos últimos anos. Hoje em dia, reconhece-se já que a causa primária para o início de qualquer DAI é perda da autotolerância e que esta é mediada por elementos da imunidade inata e adquirida. Os LT continuam a ser apontados como os grandes intervenientes na patogénese da maioria das DAI, mas também as células dendríticas e as NK têm sido alvo de vários estudos recentemente por poderem modelar as respostas das células autorreativas (Fairweather, 2007; Llanos *et al.*, 2011; Bolon, 2012; Pollard e Kono, 2013). Os desequilíbrios ao nível das citocinas são também um fator já bastante conhecido na indução das DAI. É comum verificar um aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias como o TNF, tendo sido formuladas nos últimos anos novas terapêuticas que o bloqueiam e que têm produzido resultados notáveis na redução da gravidade destas doenças. Todavia, continua a não existir nenhuma terapêutica-chave para as DAI, uma vez que, apesar do mecanismo base ser comum a todas elas, apresentam características muito específicas que dificultam a criação de uma terapêutica padrão. Para além disso, outro obstáculo que os investigadores enfrentam é o facto de a experiência ter já mostrado que é difícil parar uma resposta autoimune em curso, sendo necessária uma intervenção precoce para se alcançar um tratamento de sucesso (Fairweather, 2007).

A descoberta das células Treg foi igualmente importante. Por terem a capacidade de suprimir células T autorreativas, desempenham um papel crítico na prevenção da autoimunidade. O potencial terapêutico destas células é atualmente objeto de intensas investigações, pois estas induzidas *in vivo* ou transferidas de sistemas *in vitro*, podem providenciar um meio de controlar as células autorreativas. Contudo, estudos recentes levantam a questão de que as Tregs podem ser demasiado plásticas para serem utilizadas terapeuticamente, podendo perder as suas funções supressoras, uma possibilidade que necessita ainda de ser cuidadosamente estudada (Corthay, 2009; Cvetanovich e Hafler, 2010; Jäger e Kuchroo, 2010; Lourenço e Cava, 2011).

A maioria das DAI tem um curso crónico, pelo que o diagnóstico precoce é o elemento-chave para um tratamento bem sucedido. A presença de autoAC é uma característica comum das DAI e um fator importante no diagnóstico e classificação da doença. A sua importância reside sobretudo no facto de estes aparecerem muito antes dos sintomas clínicos, proporcionando um bom marcador preditivo do potencial de

desenvolver a doença, bem como do seu prognóstico (Fairweather, 2007; Giltiay *et al.*, 2012). Outra característica comum das DAI é o facto de envolverem na sua génese uma componente genética, mas também agentes ambientais (Fairweather, 2007; Sfriso *et al.*, 2010; Bolon, 2012; Voight e Cotsapas, 2012; Cárdenas-Roldán *et al.*, 2013). A maior parte delas tem maior prevalência nas mulheres, o que indicia uma possível influência hormonal. Em algumas DAI, o seu início está associado a xenobióticos, como é o caso do EM associado a fármacos ou do LP. Outras parecem ser precipitadas por certos micro-organismos. Quase a totalidade dos casos recorrentes de EM tem sido associada à presença do VHS assim como o HCV tem sido apontado como um possível agente causal do LPO (Fairweather, 2007; Bolon, 2012).

Quanto às doenças da mucosa oral de causa autoimune, estas, apesar das múltiplas particularidades que as distinguem, apresentam vários aspetos em comum na sua etiopatogénese. Todas têm uma etiologia multifatorial e ainda pouco conhecida, apesar de alguns fatores causais terem já sido associados, mas ainda com pouca evidência. Relativamente à patogénese, todas resultam de uma desregulação da resposta imune, mediada primariamente pelos LT, e que tem como alvo Ag presentes nos queratinócitos da mucosa oral. A natureza dos Ag envolvidos é ainda incerta na maior parte delas, apesar de alguns já terem sido identificados, como no caso do pênfigo as Dsg ou no PMM o BP180 e a laminina 5. Esses Ag são depois reconhecidos pelas células APC da mucosa oral. Os LT migram para o epitélio oral e ao reconhecerem esses Ag ativam-se desencadeando uma cascata inflamatória que vai culminar com dano tecidual. Nesta fase, há em todas elas uma libertação massiva de citocinas pró-inflamatórias e pró-apoptóticas pelas várias células envolvidas na resposta imune e que contribuem ainda para a cronicidade associada a estas doenças. Dessas citocinas destacam-se o IFN $\gamma$  (LPO, LES, PV, DEVH) e o TNF $\alpha$  (LPO, DEVH, EM). Estas citocinas, em conjunto com outras células efetoras citotóxicas (LTs, NK, PMN...) e com o dano mediado pelos autoAC, vão induzir uma desorganização e destruição dos componentes do epitélio oral que depois se pode manifestar clinicamente de forma muito diversa de acordo com os componentes exatos que são alvo das células imunes em cada uma das doenças. Por exemplo, no PV, as bolhas são intraepiteliais, enquanto que no PMM são subepiteliais, mas clinicamente ambas surgem de forma idêntica. Torna-se assim crucial conhecer, para além das características clínicas, quais os Ag e autoAC envolvidos na patogénese de cada uma delas para alcançar um diagnóstico preciso. A presença de autoAC é uma das características comuns das DAI, como

mencionado anteriormente, e vários estudos vieram já comprovar que o seu nível sérico está diretamente relacionado com a atividade da doença. Estes podem ser detetados através de IFI e, no caso do PV por exemplo, existem já testes ELISA disponíveis comercialmente específicos para a deteção de Dsg1 e 3 (Mignogna *et al.*, 2009; Amagai, 2010; Amagai e Stanley, 2012; Grando, 2012). Se se conseguir no futuro conhecer exatamente quais os Ag envolvidos noutras DAI, o desenvolvimento deste tipo de testes, à semelhança dos que existem já para o PV, pode vir a ser uma importante ferramenta para o diagnóstico, monitorização e investigação das mesmas.

Os CS são a terapêutica de primeira linha na maior parte dos casos, por induzirem uma diminuição dos níveis séricos de autoAC. Os investigadores procuram atualmente desenvolver novas terapêuticas que permitam alcançar esse mesmo objetivo, mas com mínimos efeitos adversos. O Rituximab é um novo agente que tem vindo a ser intensivamente testado nos últimos anos e que tem mostrado resultados muito promissores, podendo vir a tornar-se uma importante ferramenta no tratamento destas doenças, no futuro. Este anticorpo monoclonal tem a capacidade de diminuir os LB patogénicos produtores de autoAC, podendo induzir a remissão da doença (Mignogna *et al.*, 2009; Schmidt e Zillikens, 2011; Amagai e Stanley, 2012; Santoro *et al.*, 2013).

Os achados imunohistopatológicos encontrados nas DAI denotam claramente que estas resultam de uma ativação desregulada do sistema imune. Achados comuns são uma degeneração liquefativa na MB (LPO, DEVH, EM); a existência de um infiltrado inflamatório crónico contendo sobretudo LT (LPO, PV, PMM, DEVH); a presença de células acantolíticas e queratinócitos apoptóticos (PV, DEVH, EM) e a deposição de IgG, IgA ou IgM e C3 na MB (LPO, PV, EM) com a formação de imunocomplexos que se acumulam nos órgãos-alvo e causam dano tecidual.

Assim, apesar dos inúmeros avanços alcançados nos últimos anos, o nosso conhecimento sobre as DAI continua ainda algo limitado. Muitos dos dados disponíveis são apenas elementos teóricos, não esclarecidos ou discordantes. São necessárias futuras investigações de forma a esclarecer com mais precisão quais os mecanismos exatos por detrás da sua etiopatogénese, com vista a uma mais eficaz prevenção, diagnóstico e tratamento deste grupo de doenças, as quais frequentemente interessam à mucosa oral.

## **6. Conclusões**

As DAI são um grupo de doenças que afeta milhares de pessoas em todo o mundo. A prevalência é maior em mulheres de meia-idade, mas afetam também

homens, podendo ter início em qualquer idade. Têm habitualmente um curso crónico o que as pode tornar uma fonte de mortalidade/morbilidade se não for providenciado o tratamento adequado. Para além disso, a sua incidência tem vindo a aumentar, sobretudo nos países desenvolvidos, sendo de cada vez maior importância conhecer os mecanismos envolvidos na sua génese e desenvolvimento, de forma a alcançar um diagnóstico precoce que permita iniciar o tratamento adequado o mais cedo possível.

Muitas DAI podem manifestar-se na cavidade oral, sendo que as lesões orais podem ser o primeiro ou mesmo o único sinal dessas doenças. O Médico Dentista pode assim ter um papel decisivo no diagnóstico e acompanhamento destes pacientes. Um exame intraoral detalhado, acompanhado de uma meticolosa anamnese, podem permitir a deteção das mesmas em estádios precoces e, conseqüentemente, providenciar uma adequada terapêutica minimizando assim o risco de envolvimento de outros órgãos, levando a um melhor prognóstico e qualidade de vida dos pacientes. No entanto, as DAI que afetam a mucosa oral podem ser muito difíceis de diferenciar clinicamente. Deve destacar-se por isso a importância do reconhecimento pelo Médico Dentista de tais doenças, uma vez que em DAI como o PV, PMM, EM e LPO, a observação de achados clínicos e histológicos representativos de cada uma delas permite o seu correto diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento apropriado. O Médico Dentista tem deste modo responsabilidade na adequada orientação destes doentes, devendo ter os conhecimentos necessários para monitorizar de perto e da melhor maneira a doença ou encaminhá-los para outras especialidades nos casos de recidivas, de resistência às terapêuticas ou em que a extensão da doença já não esteja limitada à cavidade oral.

As investigações que têm sido levadas a cabo nos últimos anos na tentativa de compreender melhor a etiopatogénese de muitas DAI têm produzido resultados notáveis. Apesar dos inúmeros avanços no nosso conhecimento sobre o funcionamento do sistema imunológico em condições normais e patológicas, muitos dados disponíveis são apenas ou elementos teóricos, ou não esclarecidos ou discordantes. Assim, é necessário continuar a investigação e o estudo destas doenças, para que seja possível conhecer no futuro com maior precisão quais os agentes causais, fatores de risco e mecanismos patogénicos que levam ao seu início e progressão. Só assim será possível desenvolver terapias mais eficazes e com menos efeitos adversos que tornem possível a remissão da doença e uma melhor qualidade de vida para estes doentes.



## Referências Bibliográficas

- Albilia J, Lam D, Clokie C, Sándor G. Systemic Lupus Erythematosus: A Review for Dentists. JCDA November 2007, Vol. 73, No. 9
- Alessandri C, Barbati C, Vacirca D, Piscopo P, Confaloni A, Sanchez M, Maselli A, Colasanti T, Conti F, Truglia S, Perl A, Valesini G, Malorni W, Ortona E, Pierdominici M. T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus are resistant to induction of autophagy. FASEB J. 26, 4722–4732 (2012)
- Al-Johani K, Fedele S, Porter S. Erythema multiforme and related disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007 103:642-54
- Amagai M. Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins. Proc. Jpn. Acad., Ser. B 86 (2010)
- Amagai M, Stanley J. Desmoglein as a Target in Skin Disease and Beyond. Journal of Investigative Dermatology (2012) 132, 776-784
- Anuradha CH, Malathi N, Anandan S, Magesh KT. Current concepts of immunofluorescence in oral mucocutaneous diseases. J Oral Maxillofac Pathol. 2011 Sep-Dec; 15(3): 261–266
- Arisawa E, Almeida J, Carvalho Y, Cabral L. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease: A 27-year study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Feb1;13(2):E94-7
- Barnaba V, Schinzari V. Induction, control, and plasticity of Treg cells: The immune regulatory network revised? Eur. J. Immunol. 2013. 43: 318-322
- Bekou V, Thoma-Uszynski S, Wendler O, Uter W, Schwietzke S, Hunziker T, Zouboulis C, Schuler G, Sorokin L, Hertl M. Detection of Laminin 5-Specific Auto-antibodies in Mucous Membrane and Bullous Pemphigoid Sera by ELISA. J Invest Dermatol 124:732 –740, 2005
- Bolon B. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Disease. Toxicologic Pathology, 40: 216-229, 2012
- Boorghani M, Gholizadeh N, Zenouz A, Vatankhah M, Mehdipour M. Oral Lichen Planus: Clinical Features, Etiology, Treatment and Management; A Review of Literature. J Dent Res Dent Clin Dent Prospect 2010; 4(1):3-9
- Bowers K. Oral Blistering Diseases. Clinics in Dermatology 2000 18:513–523

- Bruch-Gerharz D, Hertl M, Ruzicka T. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. *Eur J Dermatol* 2007; 17 (3): 191-200
- Canto A, Müller H, Freitas R, Santos P. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):669-75
- Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya J. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2013, 11:73
- Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009; 58:519-37
- Carvalho C, Santos B, Vieira C, Lima E, Santos P, Freitas R. An epidemiological study of immune-mediated skin diseases affecting the oral cavity. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):905-9
- Chen J, Feng J, Chen X, Xu H, Zhou Z, Shen X, Bao Z, Liu W, Shen Z. Immunoexpression of Interleukin-22 and Interleukin-23 in Oral and Cutaneous Lichen Planus Lesions: A Preliminary Study. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation*. Volume 2013, Article ID 801974, 7 pages
- Chi A, Neville B, Krayner J, Gonsalves W. Oral Manifestations of Systemic Disease. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1381-1388
- Choi J, Kim S, Craft J. The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus – An Update. *Curr Opin Immunol*. 2012 December ; 24(6): 651–657
- Chrysomali E, Lozada-Nur F, Dekker N, Papanicolaou S, Regezi J. Apoptosis in oral erythema multiforme. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:272-80
- Cirillo N, Gombos F, Lanza A. Pemphigus vulgaris immunoglobulin G can recognize a 130 000 MW antigen other than desmoglein 3 on peripheral blood mononuclear cell surface. *Immunology*, 121, 377–382 2007
- Corthay A. How do Regulatory T Cells Work?. *Scandinavian Journal of Immunology* 2009 70, 326-336
- Crow M. Developments in the clinical understanding of lupus. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:245
- Cvetanovich G, Hafler D. Human Regulatory T Cells in Autoimmune Diseases. *Curr Opin Immunol*. 2010 December; 22(6): 753-760

- Dagistan S, Goregen M, Miloglu O, Çakur B. Oral pemphigus vulgaris: a case report with review of the literature. *Journal of Oral Science*, Vol.50, No.3, 359-362, 2008
- Darling M, Daley T. Blistering Mucocutaneous Diseases of the Oral Mucosa - A Review: Part 1. Mucous Membrane Pemphigoid. *J Can Dent Assoc* 2005; 71(11):851-4
- Darling M, Daley T. Blistering Mucocutaneous Diseases of the Oral Mucosa - A Review: Part 2. Pemphigus Vulgaris. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(1):63-6
- Dörner T, Giesecke C, Lipsky P. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:243
- Fairweather D. Autoimmune Disease: Mechanisms. *Encyclopedia of Life Sciences* 2007
- García-García V, Martínez A, Martinelli-Kläy C, Fernández E, Lombardi T, Küffer R. New perspectives on the dynamic behaviour of oral lichen planus. *Eur J Dermatol* 2012; 22(2): 172-7
- Giltiay N, Chappell C, Clark E. B-cell selection and the development of autoantibodies. *Arthritis Research&Therapy* 2012, 14(Suppl 4):S1
- Gomes A, Torres S, Maiolino A, Santos C, Junior A, Correa M, Moreira M, Gonçalves L. Early and late oral features of chronic graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36(1): 43-49
- Gonçalves L, Júnior J, Cruz M. Clinical evaluation of oral lesions associated with dermatologic diseases. *An Bras Dermatol.* 2009;84(6):585-92
- Grammatikos A, Tsokos G. Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus. *Trends Mol Med.* 2012 February ; 18(2): 101-108
- Grando S. Pemphigus autoimmunity: Hypotheses and realities. *Autoimmunity*, February 2012; 45(1): 7-35
- Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J. Clin. Invest.* 116:1159-1166 (2006)
- Hughes T, Sawalha A. The role of epigenetic variation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:245
- Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis.* 2008 July; 14(5): 396-412

- Ismail S, Kumar S, Zain R. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of Oral Science*, Vol. 49, No. 2, 89-106, 2007
- Jäger A, Kuchroo V. Effector and regulatory T cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation. *Scand J Immunol*. 2010 September; 72(3): 173-184
- Jahanshahi G, Ghalayani P, Maleki L. Mast cells distribution and variations in epithelium thickness and basement membrane in oral lichen planus lesion and oral lichenoid reaction. *Dent Res J*. 2012 Mar-Apr; 9(2): 180–184
- Kalampokis I, Yoshizaki A, Tedder T. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) in autoimmune disease. *Arthritis Research&Therapy* 2013, 15(Suppl 1):S1
- Kalantari-Dehaghi M, Anhalt G, Camilleri M, Chernyavsky A, Chun S, Felgner P, Jasinskas A, Leiferman K, Liang Li, Marchenko S, Nakajima-Sasaki R, Pittelkow M, Zone J, Grando S. Pemphigus Vulgaris Autoantibody Profiling by Proteomic Technique. *PLoS ONE* 8(3): e57587 (2013)
- Kleczynska W, Jakiela B, Plutecka H, Milewski M, Sanak M, Musial J. Imbalance between Th17 and regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Folia Histochemica et Cytobiologica* Vol. 49, No. 4, 2011 pp. 646–653
- Klinker M, Lundy S. Multiple Mechanisms of Immune Suppression by B Lymphocytes. *Mol Med* 18:123-137, 2012
- Kohli P, Kaur J. Erythema Multiforme - Oral Variant: Case Report and Review of Literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* (July 2011) 63(Suppl 1):S9–S12
- Kyttaris V. Systemic Lupus Erythematosus: From Genes to Organ Damage. *Methods Mol Biol*. 2010 ; 662: 265–283
- Lamoreux M, Sternbach M, Hsu W. Erythema Multiforme. *Am Fam Physician* 2006 74:1883-8
- Lavanya N, Jayanthi P, Rao U, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011 May-Aug; 15(2): 127–132
- Lee S, Flowers M. Recognizing and Managing Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:134-41

- Li X, Braun J, Wei B. Regulatory B cells in autoimmune diseases and mucosal immune homeostasis. *Autoimmunity* 2011 February; 44(1): 58-68
- Llanos C, Carreño L, Kalergis A. Contribution of dendritic cell/T cell interactions to triggering and maintaining autoimmunity. *Biol Res* 44: 53-61, 2011
- Lourenço E, Cava A. Natural regulatory T cells in autoimmunity. *Autoimmunity* 2011 February; 44(1): 33-42
- Lozada-Nur F. Oral Manifestations of Autoimmune Blistering Diseases. *emedicine.medscape* article 1077969 Oct 2012
- Lukač J, Brozović S, Vučićević-Boras V, Mravak-Stipetić M, Malenica B, Kusić Z. Serum Autoantibodies to Desmogleins 1 and 3 in Patients with Oral Lichen Planus. *Croat Med J*. 2006;47:53-8
- Maia A, Alves P, Pinheiro R, Marques K, Galvão H. Graft versus host disease diagnosis through biopsy of the oral mucosa lesions. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 76 (3) Maio/Junho 2010
- Mao X, Nagler A, Farber S, Choi E, Jackson L, Leiferman K, Ishii N, Hashimoto T, Amagai M, Zone J, Payne A. Autoimmunity to Desmocollin 3 in Pemphigus Vulgaris. *The American Journal of Pathology*, Vol. 177, No. 6, December 2010
- Mignogna M, Fortuna G, Leuci S. Oral pemphigus. *Minerva Stomatol* 2009;58:501-18
- Nico M, Vilela M, Rivitti E, Lourenço S. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (4): 376-81
- Okiyama N, Furumoto Y, Villaroel V, Linton J, Tsai W, Gutermuth J, Ghoreschi K, Gadina M, O'Shea J, Katz S. Reversal of CD8 T-Cell-Mediated Mucocutaneous Graft-Versus-Host-Like Disease by the JAK Inhibitor Tofacitinib. *Journal of Investigative Dermatology* (2014) 134, 992-1000
- Patil B, Hegde S, Naik S, Sharma R. Oral Blistering - Report of Two Cases of Erythema Multiforme & Literature Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013 Sept, Vol-7(9): 2080-2083
- Paul M, Shetty D. Analysis of the changes in the basal cell region of oral lichen planus: An ultrastructural study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013 Jan-Apr; 17(1): 10–16

- Pereira J, Monteiro B, Nonaka C, Silveira E, Miguel M. FoxP3+ T regulatory cells in oral lichen planus and its correlation with the distinct clinical appearance of the lesions. *Int. J. Exp. Path.* (2012), 93, 287–294
- Pollard K, Kono D. Requirements for innate immune pathways in environmentally induced autoimmunity. *BMC Medicine* 2013, 11:100
- Pouralibaba F, Babaloo Z, Pakdel F, Aghazadeh M. Serum Level of Interleukin-17 in Patients with Erosive and Non-erosive Oral Lichen Planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect* 2013;7(2):91-94
- Radwan-Oczko M. Topical Application of Drugs Used in Treatment of Oral Lichen Planus Lesions. *Adv Clin Exp Med* 2013, 22, 6, 893–898
- Rashid K, Gürcan H, Ahmed A. Antigen Specificity in Subsets of Mucous Membrane Pemphigoid. *Journal of Investigative Dermatology* (2006) 126, 2631–2636
- Santoro F, Stoopler E, Werth V. Pemphigus. *Dent Clin N Am* 57 (2013) 597–610
- Schmidt E, Zillikens D. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Blistering Skin Diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(23): 399-405
- Schubert M, Correa M. Oral Graft-Versus-Host Disease. *Dent Clin N Am* 52 (2008) 79–109
- Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: Erythema multiforme. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 46 (2008) 90–95
- Scully C, Muzio L. Oral mucosal diseases: Mucous membrane pemphigoid. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 46 (2008) 358–366
- Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, Tonon M, Zen M, Bassi N, Bassetto F, Doria A. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *Journal of Leukocyte Biology* Vol. 87, March 2010
- Shamim T, Varghese V, Shammeena P, Sudha S. Pemphigus vulgaris in oral cavity: Clinical analysis of 71 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Oct 1; 13(10): E622-6
- Srinivas K, Aravinda K, Ratnakar P, Nigam N, Gupta S. Oral lichen planus - Review on etiopathogenesis. *Natl J Maxillofac Surg*. 2011 Jan-Jun; 2(1): 15–16
- Stern J, Keskin D, Barteneva N, Zuniga J, Yunis E, Ahmed A. Possible role of natural killer cells in pemphigus vulgaris - preliminary observations. *British*

Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology, 152: 472–481  
2008

- Torchia D, Caproni M, Volpi W, Fabbri P. Naturally occurring regulatory T cells in mucous membrane pemphigoid lesions. *Acta Dermatoven APA* Vol 18, 2009, No 1
- Torres S. Oral features of graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36(1): 9-11
- Usatine R, Tinitigan M. Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. *Am Fam Physician.* 2011;84(1):53-60
- Vadasz Z, Haj T, Kessel A, Toubi E. Age-related autoimmunity. *BMC Medicine* 2013, 11:94
- Vasconcelos L, Vieira E, Minicucci E, Salvio A, Souza M, Marques M, Marques S. Chronic graft-versus-host disease: clinical presentation of multiple lesions of lichenoid and atrophic pattern. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(5): 799-802
- Voight B, Cotsapas C. Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology* 2012, 24:552-557
- Xu H, Werth V, Parisi E, Sollecito T. Mucous Membrane Pemphigoid. *Dent Clin N Am* 57 (2013) 611–630

As fotografias incluídas no texto foram cedidas pelo Professor Doutor Daniel de Sousa.

# ANEXOS

## Anexo 1

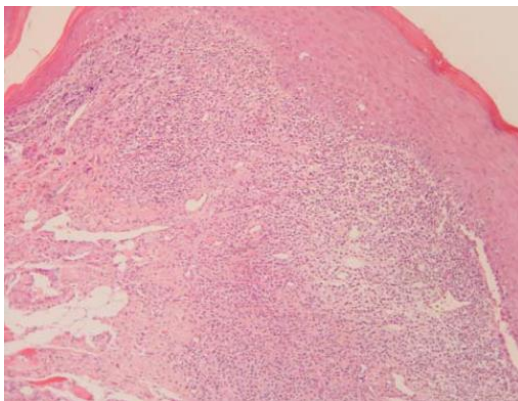
### Possíveis fatores causais/exacerbadores no LPO

- 1) **Fármacos:**
  - Antimaláricos
  - AINES
  - Inibidores da enzima conversora da angiotensina
  - Diuréticos
  - $\beta$ -Bloqueadores
  - Hipoglicêmicos orais
  - Sais de ouro
  - Penicilamina
  - Antiretrovirais
- 2) **Materiais dentários:**
  - Amálgama
  - Compósito e outros materiais à base de resina
  - Metais (ex. níquel)
- 3) **Hepatite crônica e Vírus da Hepatite C**
- 4) **Stress**
- 5) **Genética**
- 6) **Tabaco de mascar**

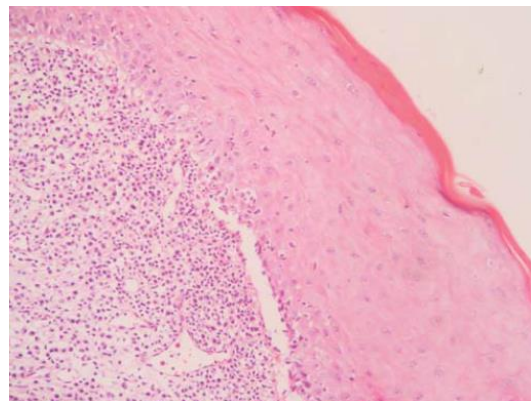
Tabela 1: Possíveis fatores causais/exacerbadores no LPO

*Adaptado de: Ismail et al. 2007*

## Anexo 2



a) Imagem corada com Hematoxilina e Eosina demonstrando hiperqueratose, infiltrado inflamatório denso de linfócitos em banda e degeneração liquefativa da camada basal.



b) Imagem corada com Hematoxilina e Eosina demonstrando hiperqueratose, queratinócitos vacuolizados, infiltrado inflamatório denso de linfócitos em banda e comprometimento da interface epitélio-corion.

Fig.5 a) e b): Aspectos histológicos do LPO

*Adaptado de: Canto et al. 2010*



### Anexo 3

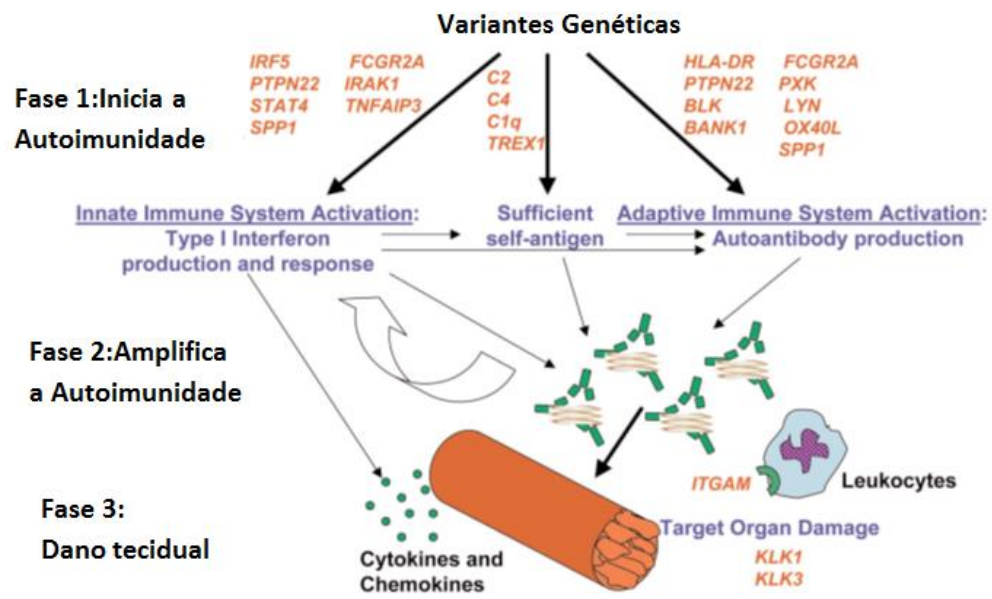


Fig.6: Determinantes genéticos na patogénese do LES

*Adaptado de: Crow 2009*

## **Anexo 4**

<b>1. Eritema Malar</b>	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares
<b>2. Erupções cutâneas discóides</b>	Manchas eritematosas, com possível formação de cicatriz
<b>3. Fotossensibilidade</b>	Erupções cutâneas resultantes de uma anormal reação à luz solar
<b>4. Úlceras orais</b>	Úlceras orais ou nasofaríngeas, geralmente não dolorosas
<b>5. Artrite não erosiva</b>	Envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, com sensibilidade e edema
<b>6. Pleurite ou Pericardite</b>	Pleurite: dor pleurítica, derrame pleural Pericardite: Alterações no ECG, derrame pericardial
<b>7. Distúrbios renais</b>	Proteinúria persistente > 0.5 gramas por dia ou > que 3+ Elementos celulares na urina - glóbulos vermelhos, hemoglobina, ...
<b>8. Distúrbios neurológicos</b>	Convulsões/Psicose
<b>9. Distúrbios hematológicos</b>	Anemia hemolítica Leucopenia Linfopenia Trombocitopenia
<b>10. Distúrbios imunológicos</b>	Anticorpos Anti-DNA Anticorpos Anti-Sm Anticorpos Antifosfolipídicos
<b>11. Anticorpo antinuclear positivo</b>	Anticorpos contra constituintes nucleares

Tabela 2: Critérios do *American College of Rheumatology* para o diagnóstico de LES

*Adaptado de: Albilis et al., 2007*

## Anexo 5

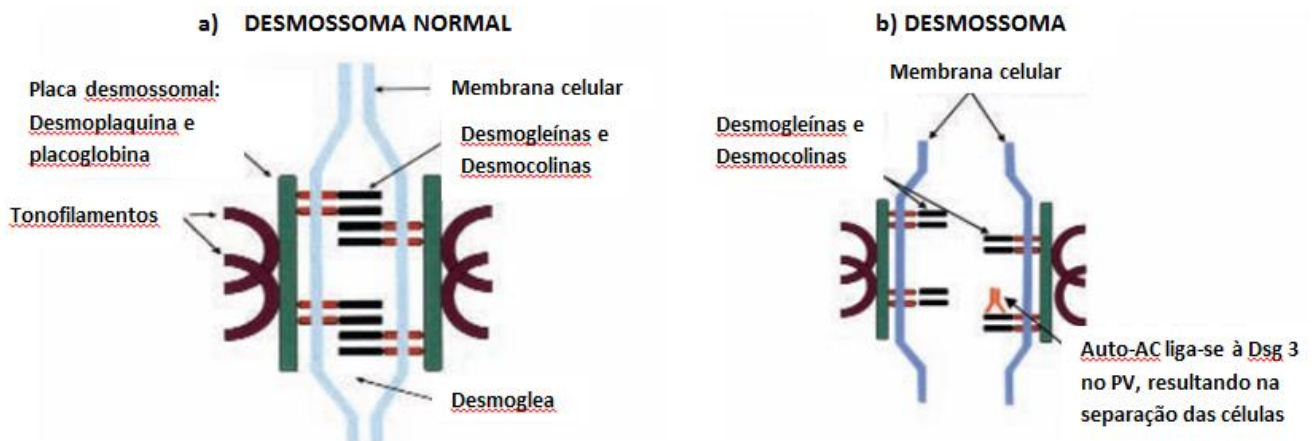


Fig.7 Esquema da imunopatogênese do PV. a) Desmossoma normal entre 2 células epiteliais; b) Desmossoma no PV oral

Adaptado de: Darling e Daley 2006

## Anexo 6

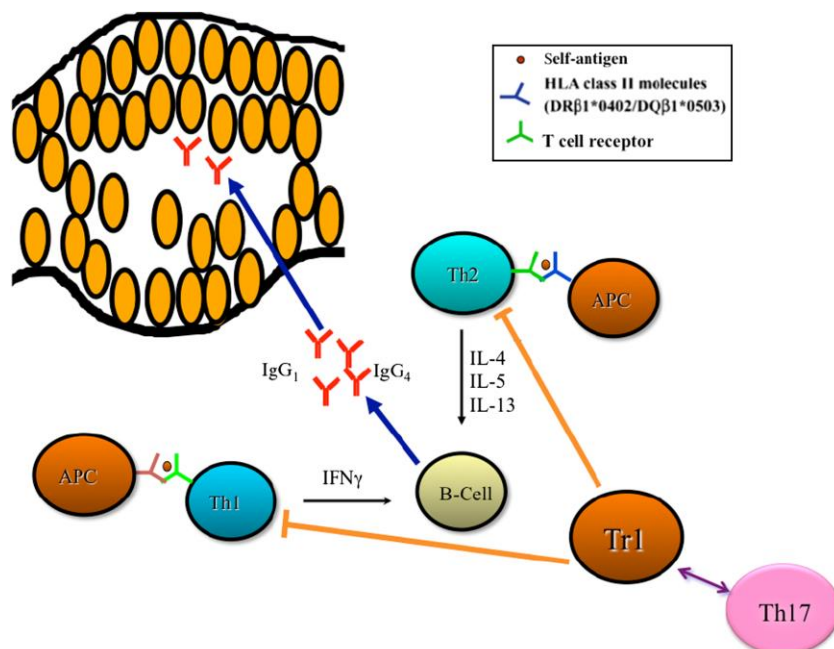
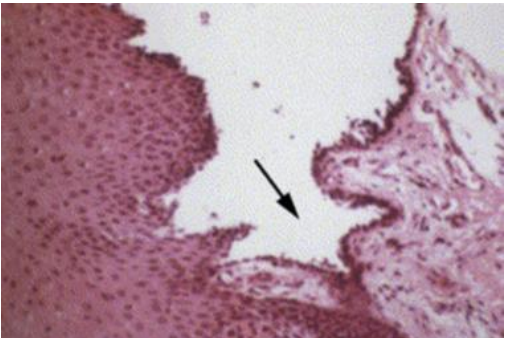


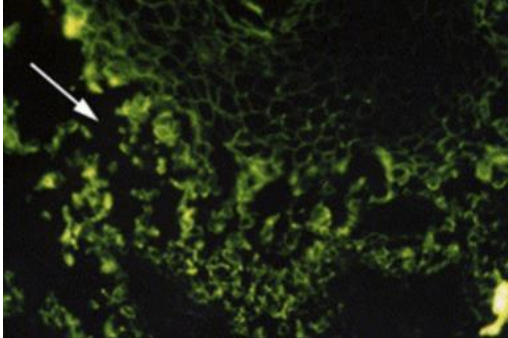
Fig.8 Esquema da desregulação imune no PV

Adaptado de: Grando 2012

**Anexo 7**



a) Imagem corada com Hematoxilina e Eosina demonstrando a existência de uma bolha suprabasal com acantólise.



b) Imagem de Imunofluorescência Direta demonstrando a deposição de IgG na superfície epitelial e a cavidade de uma bolha suprabasal.

Fig.9 (a) Imagem histopatológica; (b) Imunofluorescência Direta no PV  
*Adaptado de: Santoro et al. 2013*

**Anexo 8**

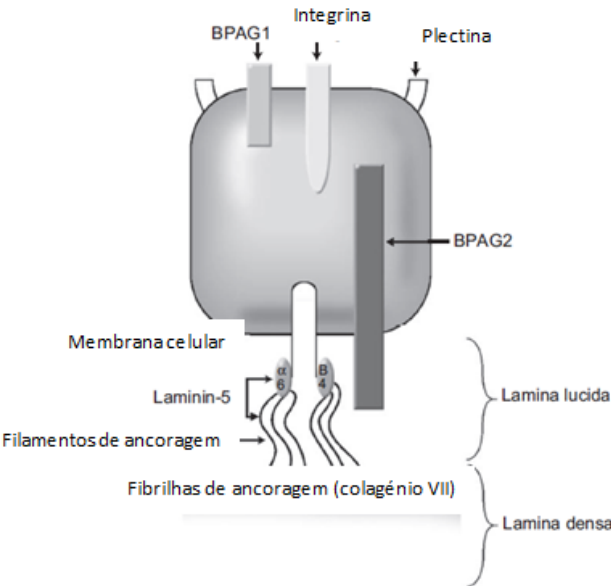


Fig.10 Esquema da estrutura de um hemidesmosoma

Antigénios identificados no PMM	
Antigénios	Localização
BPAg2 (BP180)	Hemidesmosoma/Lamina lucida (transmembrana)
BPAg1 (BP230)	Hemidesmosoma (intracelular)
Subunidades da integrina $\alpha 6/\beta 4$	Hemidesmosoma (transmembrana)
Laminina 5	Lamina lucida inferior
Laminina 6	Lamina lucida inferior
Colagénio tipo VII	Lamina densa/sublamina densa

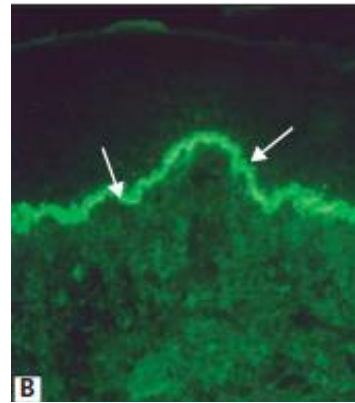
Tabela 3: Antigénios identificados no PMM

*Adaptado de: Xu et al. 2013*

## Anexo 9



a) Imagem corada com Hematoxilina e Eosina demonstrando o epitélio separado do TC subjacente.



b) Imagem de Imunofluorescência Direta demonstrando uma deposição contínua de IgG na zona da membrana basal.

Fig.11 (a) Imagem histopatológica; (b) Imunofluorescência Direta no PMM

Adaptado de: Darling e Daley 2005 (a) e Bruch-Gerharz et al. 2007 (b)

## Anexo 10

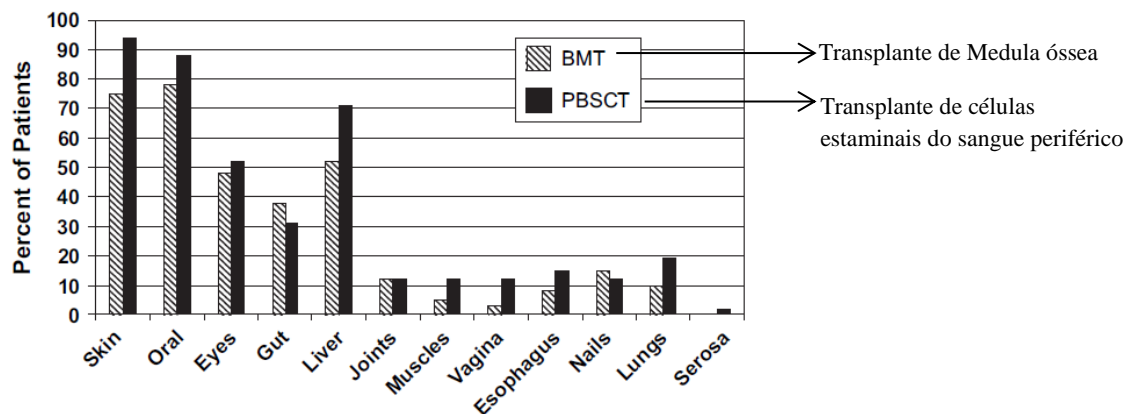


Fig.12 Órgãos envolvidos na DEVH crônica

Adaptado de: Schubert e Correa 2008

## **Anexo 11**

<b>Fármacos</b>	<b>Aditivos alimentares ou químicos</b>
Alopurinol Barbitúricos Quimioterápicos Cefalosporinas Remédios herbais Lamotrigina AINES Penicilinas Fenitoína Progesterona Inibidores da protease Sulfonamidas	Benzoatos Nitrobenzenos Perfumes Terpenos

<b>Vírus</b>	<b>Bactérias</b>	<b>Fungos e parasitas</b>
Herpes vírus: HSV, Epstein-Barr, Citomegalovírus, Varicela Zoster Adenovírus Enterovírus: coxsackie B5, echovírus, HIV Influenza Paravaccinia	Mycoplasma Pneumoniae Corynebacterium diphtheriae Neisseria Meningitidis Mycobacterium avium complex Mycobacterium leprae Mycobacterium tuberculosis	Coccidiomycosis Dermatophytes Histoplasmosis Sporotrichosis Trichomonas Toxoplasma gondii

Tabela 4: Possíveis fatores causais associados ao EM

*Adaptado de: Patil et al. 2013*